

Travail de la Clinique des Maladies Nerveuses
de M. le Professeur EUZIÈRE.

**L'Action chez les hypertendus
d'un composé mixte
de chlorure d'acétylcholine
et de phényl-glycolate de papavérine**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

le 22 avril 1939

par

M^{LLE} DEBORA GOUROVITCH

Monitrice de Clinique Neurologique
de la Faculté de Médecine de Montpellier

née le 18 décembre 1909 à Chisinau (Roumanie).

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**EXAMINATEURS
DE LA THÈSE**

MM. EUZIÈRE, doyen, *président*.
VIDAL, prof.
RIMBAUD P., agrégé.
LAFON, ch. d'agr.

Assesseurs.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITE
(PIERRE-ROUGE)

1939



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555601_0088

L'Action chez les hypertendus
d'un composé mixte de chlorure d'acétylcholine
et de phényl-glycolate de papavérine

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. J. DELMAS
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	I. HÉDON
Chimie biologique et médicale et toxicologie.....	CRISTOI.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique	GRYNFELTT.
Microbiologie.....	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGÈS.
Thérapeutique et matière médicale	N...
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	GIRAUD.
	RIMBAUD.
Clinique chirurgicale.....	MASSABUAU, <i>assesseur</i>
	RICHE.
Clinique obstétricale	P. DELMAS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIÈRE, <i>doyen</i> .
Clinique des maladies des enfants et hygiène du premier âge.....	
Clinique de dermatosyphiligraphie.....	BOUDET.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MARGAROT.
Clinique des maladies des voies urinaires	ETIENNE.
Clinique gynécologique	JEANBRAU.
Clinique ophtalmologique	LAPEYRE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	DEJEAN
Radiologie (ch. de c.).....	TERRACOL.
Anatomie (ch. de c.).....	LAMARQUE.
Histologie (ch. de c.).....	LAUX.
	GRANEL.

Honorariat

Professeurs honoraires :

MM. RODET, TÊDENAT, FORGUE, ESTOR,
BERTIN-SANS GAI, AVIELLE, BOSC, VIRES, VILLARD, CABANNES.

Chargés de cours complémentaires

Pathologie externe	MOURGUES-MOLINÈS
Médecine opératoire	ROUX, <i>agréé</i> .
Accouchements	N...
Clinique phthisiologique.....	VIDAL, <i>prof</i> .
Pathologie médicale et clinique propédeutique médicale.....	BAUMEL.
Clinique propédeutique médicale.....	P. RIMBAUD
Clinique des maladies contagieuses.....	JANBON.
Stomatologie.....	D ^r FERRIER
Histoire naturelle médicale	Dr HARANT.
Chirurgie expérimentale	GUIBAL.

Agrégés en exercice

Médecine.....	MM. JANBON	Chirurgie.....	MM. AIMES.
	BAUMEL		MOURGUE-MOLINÈS.
	P. RIMBAUD		GUIBAL.
	LAFON, <i>ch. d'agr.</i>		ROUX.
	BOUCOMONT, <i>ch. d'agr.</i>	Chimie.....	MONNIER, <i>ch. d'agr.</i>
		Bactériologie.....	CARRÈRE.
		Ophtalmologie.....	DEJEAN.
		Obstétrique	CADÉRAS DE KERLEAU

Examineurs de la thèse

MM. EUZIÈRE, <i>doyen, président</i> .	MM. RIMBAUD P., <i>agréé</i> .
VIDAL, <i>professeur</i> .	LAFON, <i>chargé d'agrégation</i> .

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Mon premier guide.

Que sa vie laborieuse, pleine de sacrifices, me serve d'exemple.

A LA MÉMOIRE DE MA SŒUR JUDITH

enlevée si brutalement à notre affection à tous, pendant la rédaction de ce travail.

A MA MÈRE CHÉRIE

si forte devant le destin implacable.

A MON BEAU-FRÈRE IOJY

*parce qu'il est un grand appui moral,
et parce qu'il était tout amour pour sa
femme disparue.*

A MA SŒUR ET MON BEAU-FRÈRE

avec toute ma tendresse ; aucune distance ne saurait nous séparer.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. EUZIÈRE

Doyen de la Faculté de Médecine,

*qui a bien voulu me faire le grand
honneur de présider cette thèse.*

*Que mon Maître trouve ici l'expression
de toute ma gratitude et de mon infini
respect.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BOULET

à qui je dois tant

A MONSIEUR LE DOCTEUR
ET MADAME JEAN GALAVIELLE

*dont l'amitié dévouée était un si grand
soutien ; avec mon affectueux attachement.*

A FRIEDA

*parce que cette amitié qui nous lie si
étroitement évoque toute notre enfance,
les mêmes bancs du lycée et les disser-
tations communes l'année de notre rétho-
rique.*

A MES AMIES HÉLÈNE, JEANNE ET RAYMONDE

*en souvenir des heures de joies et de
peines partagées.*

A TOUS MES AMIS ET CAMARADES

A CEUX QUI LES PREMIERS M'ONT APPRIS A SOIGNER LES MALADES,
QUI FURENT SUCCESSIVEMENT MES CHEFS DE CLINIQUE ET AMIS :

MESSIEURS LES DOCTEURS CHARDONNEAU,

CASTAGNÉ ET VIALLEFONT

AUX MALADES, A TOUS CEUX QUI SOUFFRENT

avec ma compassion et mon dévouement.

A MON JURY DE THÈSE :

A MONSIEUR LE DOYEN EUZIÈRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VIDAL

avec ma vive et sincère reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
PIERRE RIMBAUD

*en souvenir de l'année où il était
chef-interne.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAFON

Chargé d'Agrégation,

*qui en ami précieux m'a guidée et
dirigée non seulement dans ce travail,
mais durant toute notre collaboration.*

A MES MAÎTRES DISPARUS :

MM. LES PROFESSEURS E. DE ROUVILLE, GAUSSEL,
LEENHARDT, VIALLETON ET VEDEL

A TOUS MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX

AVANT-PROPOS

Avant de rédiger ce modeste travail, j'accomplis avec joie une vieille coutume, celle de remercier mes Maîtres et mes amis, de témoigner à tous ceux que j'aime mon attachement et mon affection. Le cœur seul peut traduire les sentiments éprouvés lorsque, revenant en arrière, j'examine les jours passés dans cette ville auprès de ceux qui m'ont tellement encouragée et entourée, lorsque je pense aux années d'études écoulées dans cette Faculté et dans son cadre inoubliable.

Que mes Maîtres m'excusent si la première pensée va à celui qui n'est plus, celui qui m'a appris à aimer les malades et à tendre toutes mes forces pour suivre la carrière qu'il avait lui-même embrassée. Son dévouement et sa bonté m'ont révélé qu'il fallait comprendre ceux qui souffrent et faire une complète abnégation de soi quand on veut être médecin. Il était heureux de mon choix et son seul désir était de m'entendre prononcer en sa présence le serment d'Hippocrate, ce serment que, dès mon enfance, j'avais vu au verso de son diplôme et qui est resté depuis lors gravé dans ma mémoire.

Emporté par une maladie atroce, il n'a pu réaliser son désir. Sachant que je n'abandonnerai pas la lutte, il ne m'a jamais caché les difficultés et les déceptions, voire même la détresse du praticien au chevet des malades quand notre faible savoir ne peut être d'aucun secours. Après sa disparition que de fois je me tournais vers lui, implorant son aide, désespérant d'arriver au but !

S'il m'a été possible de persévérer malgré tant d'obstacles imprévus dressés sur mon chemin, je le dois à mon Maître, M. le Doyen EUZIÈRE. J'étais étudiante en deuxième année de médecine quand il voulut bien m'admettre dans son service ; ceux qui ont travaillé auprès de lui savent combien ma chance était grande. Notre Maître a toujours été un ami pour nous tous et jamais n'a abandonné ses élèves en aucune circonstance. Je n'ose parler de reconnaissance ; ce n'est pas ici, dans cet avant-propos, que je saurai l'exprimer à personne, encore moins à celui à qui, après mon père, je dois tout. Ceux qui ont eu le bonheur de l'approcher ont pour le « Patron » une admiration et un attachement profonds. Je n'oublierai jamais les leçons admirables d'énergie et de courage que m'a prodiguées mon cher Maître.

Monsieur le Professeur BOULET, dès ma première venue à l'hôpital, m'a mise en rapport avec les malades. Il a bien voulu me témoigner son amitié, me venir en aide plus d'une fois avec sa bienveillance spontanée accordée à tous ceux qui ont besoin de son concours. Grâce à son activité actuelle, il a contribué à me faire obtenir le droit de cité dans ce pays que j'ai choisi par amour, la France, désormais officiellement ma patrie. Je l'ai aimée à travers son histoire la première apprise, à travers mes professeurs français, et dans ce peuple que j'ai appris à connaître et à admirer. Ma gratitude est d'autant plus inexprimable envers ceux qui me donnèrent la possibilité de demeurer sur ce sol, auquel j'ai voué toute mon affection.

Je demande à tous mes Maîtres de me pardonner si je n'ai pas su être une élève digne de leur enseignement. J'ai dû les décevoir maintes fois, souffrant de ne pouvoir suivre mieux leurs leçons, écouter leurs conseils éclairés et pratiques. Mon désir de les satisfaire par des réponses appropriées était souvent irréalisable, la vie exigeant de moi une activité para-estudiantine. L'appui moral et les encouragements prodigués par eux à mon égard, m'ont aidé dans ma tâche ardue. Je tiens à exprimer combien mon attachement à cette Faculté est profond ; combien le souvenir de mes années d'études restera vivant ainsi que les sentiments de reconnaissance envers eux tous. Qu'il me soit permis

de nommer ceux qui m'ont fait l'honneur de me témoigner de l'intérêt : MM. les Professeurs AIMES, BATAILLON, CARRIÈRE, CARRIEU, Jean DELMAS, Paul DELMAS, ESTOR, GALAVIELLE, GRANEL, LAMARQUE, JANBON, JEANBRAU, PAGÈS, PUECH, TERRACOL, TURCHINI et VIDAL. Je tiens aussi à remercier ici M. LEBLAYE, Secrétaire de la Faculté, pour tous les bons conseils qu'il a eu l'amabilité de me donner.

Que ma grande famille « médicale » ne me tienne pas rigueur si j'arrive si mal à exprimer mes sentiments envers elle ; tous mes amis savent que jamais en aucune circonstance, en aucun lieu, ces sentiments ne sauraient changer. Comment ne pas se souvenir que leur affection à tous put combler ma solitude. Les docteurs CHARDONNEAU et GALAVIELLE, puis les docteurs CASTAGNÉ, HARANT, LAFON, VIALLEFONT et leur famille ont été mes conseillers ainsi qu'un appui sûr dans les circonstances les plus angoissantes de ma vie. Pendant les deuils, les déceptions, les maladies, je sentais toujours un soutien ferme et fidèle. Qu'ils m'excusent si les phrases ne peuvent exprimer mon attachement et si je ne puis traduire mon émotion. Je tiens à rappeler aux docteurs A. et Jeanne BALMÈS, LAPEYRIE et TRUC combien m'ont touché leur secours si spontanément chaleureux quand pendant une des épreuves les plus cruelles ils sont venus à mon appel.

Ma pensée va au service de Neurologie. Que Sœur LOUISE, qui a su m'encourager par tous les moyens, me donnant en exemple sa bonté et son activité inlassable, veuille agréer l'expression de ma reconnaissance respectueuse et affectueuse. Elle aussi est un maillon de cette famille médicale, liée à ce service qui a fait partie de mon existence pendant près de dix ans, grâce auquel plus d'une fois j'oubliais ma détresse. Les malades, le service et les amis occupèrent dans moi pendant ce laps de temps une place si immense que nulle séparation ne pourra en diminuer le souvenir.

Je tiens également à exprimer tout mon attachement aux familles BOSC-AUBOUY, FAVAS, FERRAND-BUNAG et VALETTE, qui, me considérant comme une des leurs pendant tout mon séjour à Montpellier, m'ont permis d'envisager moins sombre-

ment l'avenir immédiat, obscurci pour moi par des soucis matériels. Je ne puis omettre le dévouement et l'accueil affectueux de mon amie Hélène et de son mari le docteur CANNAC, de Carcassonne.

A tous mes amis présents et dispersés que je ne puis nommer tant ils sont nombreux, j'exprime mon affection et mon fidèle souvenir. J'ai profité de l'usage pour dire très mal les sentiments si complexes et si émus que j'éprouve envers tous ceux que j'aime, auxquels je dois tant et que mon cœur ne saurait oublier.

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle est toujours un sujet d'actualité. Bien des cliniciens portent un intérêt primordial à ce chapitre de la pathologie humaine. La difficulté de la thérapeutique résulte de ce que l'hypertension n'est le plus souvent qu'un symptôme et non une maladie. Malheureusement le médecin a une lourde tâche auprès des malades atteints du « mal de l'époque ». Il est si difficile de faire comprendre à un hypertendu que sa tension élevée présente parfois moins d'importance qu'il ne le croit.

Le doit-on à la vulgarisation, aux réclames publicitaires de plus en plus nombreuses, aux malades eux-mêmes, la question a même pris de telles proportions que la prise de tension peut être faite à l'heure actuelle même par des personnes étrangères à la profession médicale. Il nous est arrivé dans une petite ville de voir dans une pharmacie « à la page » un appareil perfectionné permettant au sujet, grâce à un déclic automatique et pour une somme modeste, de mesurer lui-même sa tension maxima, sa tension minima ; pratique analogue à celle de l'obèse qui tous les matins vérifie son poids grâce à une balance de précision.

Cette situation ridicule, cet abus éhonté ont d'ailleurs ému le corps médical, qui a dû intervenir énergiquement afin de faire cesser le scandale.

Les malades ignorent le fait primordial : la prise de la tension artérielle est un acte purement médical qui doit être interprété

suivant l'état de santé de chacun. Le public ignore aussi le fait que parfois une tension élevée peut être très bien tolérée par un organisme qui s'adapte, alors que par contre une hypertension légère peut provoquer des troubles graves. Un examen minutieux de tous les organes est indispensable chez un hypertendu pour nous permettre d'apprécier si l'élévation de la tension artérielle est susceptible de porter un préjudice à la santé de ceux qui se confient à nous. Selon le résultat de l'examen général, nous envisagerons l'utilité et la base de notre thérapeutique.

Les hypotenseurs sont devenus très nombreux ces dernières années. Souvent le praticien est embarrassé dans le choix des produits, d'ailleurs excellents, recommandés par tant de laboratoires. Les échecs sont aussi fréquents que les louanges, car la médication dépend de l'origine du symptôme étudié et du terrain sur lequel évolue cette hypertension. Il nous est impossible d'énumérer dans ce travail tous les corps chimiquement définis et leurs dérivés, toutes les plantes expérimentées par les divers auteurs.

Nous nous sommes proposée d'étudier l'action d'une association de chlorure d'acétylcholine et de phényl-glycolate de papavérine, appliquant ce traitement sous une surveillance sévère et prolongée. Nous avons objectivé l'action de ces médicaments par une série d'enregistrements réalisés dans le laboratoire du service du Professeur EUZIERE, courbes dont nous détaillerons plus loin les principales caractéristiques.

Les malades n'ont pas été choisis, ni sériés. Il nous a été possible de suivre une trentaine de sujets atteints d'hypertension. Les observations présentées seront prises parmi les plus intéressantes et non parmi les plus démonstratives. Les preuves apportées sont assez significatives. Nous avons étudié les faits thérapeutiques non seulement sur la circulation artérielle, mais aussi sur l'état général du sujet. Nous avons aussi essayé de mettre en évidence les effets angiosympathiques de ces deux produits, grâce à l'enregistrement des réflexes oculo-cardiaque et solaire. De nombreux examens n'ont pas été utilisés, parce que réalisés sans une rigueur suffisante.

Nous soumettons l'intérêt de nos résultats à nos juges.

Notre travail comporte :

1^o Une étude sommaire chimique, physiologique et pharmacodynamique de l'acétylcholine d'une part, de la papavérine d'autre part, et enfin de l'association des deux produits.

2^o Une description de la technique et du mode d'emploi en clinique.

3^o Une série d'observations et une série de graphiques. 

4^o Nos conclusions sur les résultats obtenus.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE SOMMAIRE

CHIMIQUE, PHYSIOLOGIQUE ET PHARMACODYNAMIQUE DE L'ACÉTYLCHOLINE, DE LA PAPAVERINE ET DE LEUR ASSOCIATION.

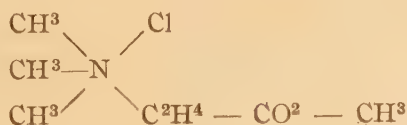
L'acétylcholine et la papavérine ont été l'objet de nombreuses études tant au point de vue physiologique que pharmacodynamique. Il n'est pas dans notre but de faire l'exposé des travaux détaillés les concernant (les lecteurs que la question intéresse se référeront aux travaux signalés à l'index bibliographique).

Nous rappellerons brièvement la constitution, le mode d'action physiologique et les effets produits sur la circulation en général ainsi que la posologie de chacun de ces dérivés, envisagés séparément d'abord puis en association.

I. — Acétylcholine.

a) ÉTUDE CHIMIQUE.

L'acétylcholine, dont la formule est :



se présente comme une poudre blanche, cristalline, de saveur salée et amère, très hygroscopique et d'odeur caractéristique. En solution aqueuse elle se décompose assez vite au contact de l'air humide, libérant de l'acide acétique et de la choline dont l'action hypotensive est connue universellement.

Il est difficile d'obtenir l'acétylcholine pure ; en s'oxydant elle pourrait devenir toxique. Il semble aussi qu'elle se décomposerait au contact de sécrétions digestives, de là son inactivité si elle était administrée par la voie digestive. L'emploi habituel se fait en injections sous-cutanées.

b) ETUDE PHYSIOLOGIQUE.

L'action la plus frappante de l'acétylcholine serait celle qu'elle exercerait sur l'ensemble du système artériel périphérique. Une injection sous-cutanée de 0,10 cg. provoque une dilatation des artères avec une chute de tension artérielle importante (DALE et RICHARDS). L'effet serait d'autant plus intense que le tonus des tuniques vasculaires serait plus élevé. Cette substance agirait donc puissamment sur les fibres lisses des artérioles. Elle aurait aussi une action sur les nerfs vasculaires (GROGH, M. VILLARET et JUSTIN-BESANÇON).

L'acétylcholine aurait en général une action importante sur les fibres musculaires lisses, de même que sur les fibres striées. D'après certains auteurs, ce produit agirait sur le myocarde de la même façon qu'agirait l'excitation du bout périphérique du vague. On peut considérer ainsi l'acétylcholine comme un excitant électif de ce nerf.

Les effets d'acétylcholine sont multiples et son action toxique serait relativement faible. Les auteurs ont cru pouvoir la considérer comme une hormone sécrétée normalement par l'organisme ; pourtant ces faits n'ont pu être prouvés.

L'action de l'acétylcholine chez un sujet normal ne provoquerait aucun accident ; à des doses fortes (0,20 à 0,30 cg.), on pourrait observer un léger abaissement de la pression artérielle. Le ralentissement du pouls n'a pas été constaté. D'autre part,

M. VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et Mme SCHIFF-WERTHEIMER ont remarqué qu'après une injection de 10 à 15 cgr. d'acétylcholine toujours chez un sujet normal, il se produit une dilatation de l'artère rétinienne qui serait assez accentuée. Cette vaso-dilatation ne persiste pas et s'efface au bout de quelques minutes.

c) ÉTUDE PHARMACO-DYNAMIQUE.

Deux ans d'expérimentation ont été nécessaires à M. VILLARET et JUSTIN-BESANÇON afin de faire connaître l'ensemble des travaux et les résultats acquis découlant des propriétés pharmaco-dynamiques de l'acétylcholine en clinique. Ces auteurs montrèrent l'inocuité de son action si elle est introduite dans l'organisme par la voie sous-cutanée ou intramusculaire. Leur étude portait surtout sur l'ensemble du traitement dans les affections d'ordre vasculaire.

L'emploi de l'acétylcholine en injections sous-cutanées, a été étudié dans un grand nombre de ces affections vasculaires avec des résultats variables. Les résultats les plus satisfaisants ont été observés dans le syndrome de Raynaud, les cas graves de sclérodermie, les troubles trophiques des moignons et dans tous les spasmes artériels en général. On insiste particulièrement sur les résultats favorables obtenus dans les cas des spasmes des artères cérébrales ou rétiniennes, ainsi que celui des spasmes cardiaques tels qu'angine de poitrine. Dans le cas d'hypertension artérielle, affection qui nous intéresse particulièrement, les résultats que M. VILLARET et JUSTIN-BESANÇON ont obtenu grâce à l'acétylcholine n'ont pas été constants. Ces auteurs signalèrent cependant qu'une baisse importante de tension artérielle a pu être obtenue. Les malades accusèrent l'atténuation, voire même la disparition des troubles subjectifs.

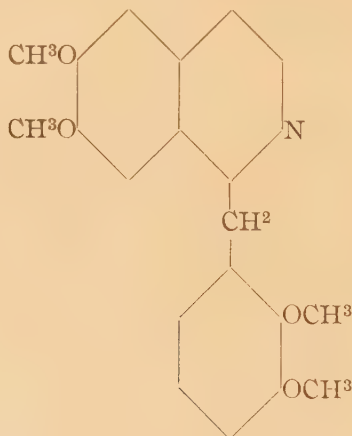
A des doses faibles (0,05 cgr.), l'acétylcholine ne produirait pas d'effet vasodilatateur. On obtiendrait dans ces cas une simple excitation sympathique. La dose marquant le seuil de l'action vasodilatatrice oscillerait entre 0,05 et 0,10 cgr. La vaso-

dilatation utile est obtenue généralement à partir de 0,10 cgr. La même quantité agirait sur la parasympathique pour arriver à influencer utilement le système nerveux végétatif, excitant le parasympathique et stimulant les fibres lisses ; il est nécessaire d'arriver à des doses fortes, de 0,20 cg. par injection ; ce serait aussi la dose maxima à injecter en une fois.

II. — Papavérine.

a) ETUDE CHIMIQUE.

La papavérine est un alcaloïde de l'opium différent du groupe de la morphine, dont la formule est la suivante :



Elle dérive de l'isoquinoline. On a pu obtenir par synthèse des produits voisins de la papavérine naturelle.

La papavérine se présente en prismes insolubles dans les acides et les bases, solubles dans l'alcool, le chloroforme et l'acétone. Les solutions sont neutres, sans saveur aucune.

b) ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE.

Les physiologistes, dans les travaux récents et nombreux, ont démontré l'action de la papavérine sur le système vasculaire. Avant PAL, ses effets sur les vaisseaux étaient mal connus. Depuis, les études expérimentales se sont succédées en physiologie.

L'effet essentiel de la papavérine est de pouvoir paralyser le muscle lisse artériel de telle sorte qu'il devient insensible aux excitations neurogènes. C'est un vasodilatateur ; son action hypotensive est évidente. Sur l'animal on a pu prouver expérimentalement que son effet spasmolytique est plus net que son effet vasodilatateur. L'hypotension réalisée par une injection de papavérine porte sur la pression artérielle autant que sur la pression récurrente. A l'expérimentation on a pu constater que souvent la pression artérielle générale baisse plus vite que celle du membre mis à l'étude (VILLARET, JUSTIN-BESANÇON).

La papavérine agit surtout sur le muscle artériel lui-même ; elle peut supprimer les réactions à la vasodilatation. Certains auteurs ont mis en évidence que l'injection intraveineuse peut provoquer une vasodilatation suivie de vasoconstriction passagère.

Un des premiers, PAL démontra que la papavérine diminue le tonus des vaisseaux ainsi que celui de toutes les fibres lisses.

c) ÉTUDE PHARMACO-DYNAMIQUE.

La papavérine a été employée dans toutes les affections vasculaires. Son action est efficace même dans les spasmes de nature purement musculaire, tels que colique néphrétique, dysménorrhée spasmodique et spasmes vésicaux. Les effets thérapeutiques dans les affections vasculaires sont multiples, du même ordre que ceux énumérés déjà à propos de l'acéthylcholine : maladie de Raynaud, claudication intermittente, angine de poitrine et hypertension paroxystique.

MERCIER, DELPHANT et BLACHE estiment que l'hypotension obtenue grâce à la papavérine est variable dans son intensité

et sa durée suivant les doses. Selon la tolérance de l'organisme ces doses varient de 0,05 à 0,30 cgr. On doit tenir compte de la posologie de cet alcaloïde employé seul ou associé à un autre produit.

Notre travail portant sur l'action des sels de chlorure d'acétylcholine et de phényl-glycolate de papavérine, il est indispensable d'étudier l'effet obtenu sur l'organisme par cette association.

III. — Association de l'acétylcholine-papavérine.

M. VILLARET et JUSTIN-BESANÇON, dans un rapport fait au XI^{VI}^e Congrès français de Chirurgie tenu du 4 au 9 octobre 1937, concluent de leurs recherches qu'une vasodilatation maxima est obtenue par l'action d'un spasmolytique myogène associé à un vasodilatateur neurogène. L'acétylcholine agit sur la régulation neurogène avec une action artério-dilatatrice ; la papavérine agit directement sur le muscle artériel, elle appartient au groupe des médicaments spasmolytiques. La vasodilatation est bien plus considérable par l'action réciproquement renforcée d'acétylcholine et de papavérine associées, qu'une injection des deux substances employées séparément.

Il est curieux de remarquer que l'injection simultanée, séparée, de chacun des deux produits (le chlorure d'acétylcholine et le phényl-glycolate de papavérine) a une action différente de celle de l'injection unique d'un mélange des mêmes doses des deux produits : l'injection du mélange produit une baisse de tension moins brutale, apparaissant de façon moins immédiate, mais dont l'action est plus durable.

Les mêmes auteurs ont prouvé que l'injection sous-cutanée d'acétylcholine détermine l'apparition d'ondes vasomotrices. L'injection immédiate de papavérine supprime complètement les manifestations du tonus artériel se traduisant par l'augmentation des ondulations rythmiques.

Dans un travail fait au service de M. le Professeur EUZIERE

en 1936, il nous a été possible de mettre en évidence l'action brutale de l'acétylméthylcholine qui provoque des ondes très importantes. L'injection de ce produit a déterminé des phases de vasodilatation et de vasoconstriction impressionnantes. L'association de la papavérine a remédié à cet inconvénient qui ne paraît pas sans danger. Il est évident que les artères à tonus affaibli, à musculature parfois scléreuse risqueraient une rupture fâcheuse de leur paroi. L'acétylcholine et la papavérine employés séparément agiraient d'une façon toute différente. Leur association supprimerait les inconvénients de chacune d'elle, réalisant ainsi non seulement des effets plus puissants mais aussi réduisant les accidents qui ont pu être signalés.

Nos épreuves ont permis de constater aux doses indiquées plus bas, que l'association acétylcholine-papavérine agirait comme un hypotenseur actif, mais fait important, sans brutalité aucune ni sur les vaisseaux, ni sur l'organisme en général. Aucun trouble n'a été accusé par les malades soumis au traitement : pas de céphalées, pas de troubles vasomoteurs, pas de gêne ni les premiers jours de l'injection ni les jours suivants. La tolérance était parfaite, la toxicité du produit a été nulle ; les quantités administrées ont varié de 1 à 2 cc. de solution (0,05 de phénylglycolate de papavérine, et de 0,10 à 0,20 cgr. de chlorure d'acétylcholine) ; l'action hypotensive est certaine mais elle n'est pas immédiate. La disparition des troubles subjectifs est très nette dans presque tous les cas, très souvent avant la fin du traitement d'attaque (de la 5^e à la 8^e injection).

Dans notre mode d'emploi, nous indiquons notre manière de procéder suivant les cas étudiés, essayant d'appliquer les doses nécessaires, sans provoquer de perturbation dans l'organisme affecté par l'hypertension.

CHAPITRE II

TECHNIQUES DE NOS EXAMENS ET MODE D'EMPLOI DES SUBSTANCES UTILISÉES.

I. — Conditions générales.

Nous devons indiquer sur quelle base nous avons réalisé nos recherches et avant de le faire, nous insistons sur le fait suivant ; les malades n'ont pas été sériés, mais soignés tels qu'ils se présentaient à la consultation de médecine générale. Sur le nombre, nous nous sommes trouvée en présence de vieux hypertendus chroniques, ayant subi antérieurement diverses thérapeutiques sans grand résultat. La plupart des sujets ont été soumis à l'observation pendant onze mois environ.

II. — Examens préalables.

Tous nos malades étaient soumis aux mêmes examens préalables dans des conditions exactement identiques. Le même régime alimentaire leur était prescrit.

Après un examen minutieux de l'état général, après vérification des analyses diverses (urines et sang), nous convoquions nos malades à jeun, le matin fixé pour la première injection.

Nous pratiquions d'abord sur les sujets préalablement mis au repos pendant un quart d'heure environ, une étude oscillométrique complète avec l'enregistrement des oscillations artérielles sous contre-pressions décroissantes. Dans un second temps, pendant une observation un peu prolongée, nous notions le rythme des ondulations artérielles entre la maxima et la moyenne, afin de pouvoir les comparer avec des tracés obtenus après injection, dans des conditions analogues, et de pouvoir vérifier la présence éventuelle de dénivellations et d'ondulations provoquées par le médicament employé.

Nous procédions ensuite à l'enregistrement du réflexe oculocardiaque et du réflexe solaire ; l'étude des capillaires et l'examen du fond d'œil complétaient ce premier examen avant toute intervention thérapeutique. Nous signalerons la possibilité des difficultés matérielles pour ces deux derniers examens et pour leur interprétation.

Nous injections de 1 à 2 cc. d'acécoline-papavérine (1) ; 10 à 15 minutes après l'injection tous les examens pratiqués antérieurement étaient refaits afin de constater les modifications produites.

Pour déterminer les valeurs des tensions et examiner les réflexes, nous avons utilisé l'oscillomètre de PACHON, adapté à l'appareil enregistreur universel électrique de BOULITTE.

Le capillaroscope de LEITZ, microscope grossissant de 50 à 60 fois, muni d'un éclairage latéral, nous a servi pour examiner les capillaires de nos sujets. Cet examen se pratiquait à l'annulaire, après le décapage préalable de la peau à l'éther.

Quelques examens ophtalmoscopiques ont été pratiqués par M. le docteur VIALLEFONT. Il nous a été impossible d'interpréter les résultats d'une façon affirmative. Nous avons même abandonné les recherches, nous heurtant à un obstacle d'ordre purement matériel. Il fallait, en effet, amener nos malades à la clinique ophtalmologique qui se trouve dans un autre bâtiment de

(1) Pour abrégé, nous désignons l'association de chlorure d'acétylcholine et de phényl-glycolate de papavérine par le terme employé couramment par le laboratoire Lematte et Boinot : acécoline-papavérine.

l'hôpital. Avant l'injection cela ne présentait aucun inconvénient, mais il y avait un temps perdu vraiment trop prolongé après l'injection ; d'autre part, il fallait tenir compte de l'effort fourni par le sujet. Les quelques examens de fond d'œil pratiqués n'ont montré aucune modification. La tension artérielle rétinienne demeurait invariable. La valeur de ces résultats ne saurait néanmoins être absolue. Nous signalons donc ces examens sans pouvoir leur donner de signification précise.

Quant aux examens capillaroscopiques, là aussi une action mécanique intervenait. La pression du brassard modifie la circulation dans les capillaires. En attendant le temps nécessaire pour faire disparaître l'effet de cette pression, nous nous trouvions dans l'obligation de laisser écouler un important laps de temps entre l'injection du produit et l'examen pratiqué après elle. Aussi nous est-il difficile d'interpréter les résultats obtenus par l'action 45 minutes, parfois même une heure après l'introduction du produit dans l'organisme. Il nous semble indispensable d'insister sur ces difficultés.

III. — Mode d'emploi.

Selon le sujet, suivant l'importance de l'hypertension, sa chronicité et l'état général du malade, nous pratiquons une série de 10 à 15 injections de 1 à 2 cc. d'acécoline-papavérine, dosée de la façon suivante : 0,05 cgr. de papavérine associés à 0,10 ou 0,20 cgr. d'acécoline. Les injections se faisaient intramusculaires ou sous-cutanées, injections absolument indolores. Dans quelques cas, nous avons pratiqué une série d'injections quotidiennes, dans d'autres cas l'injection était faite trois fois par semaine, le malade accusant une légère lassitude dans les heures qui suivirent l'injection. Les trois injections par semaine sont toujours très bien tolérées. Dans presque tous les cas, après le traitement d'attaque, nous conseillions une cure buccale d'entretien à raison de 4 à 6 dragées par jour d'Hypotan-papavérine. Chez un certain nombre de nos malades, il fallait procéder à

plusieurs séries de traitement, avant d'arriver à la stabilisation nette de la tension artérielle. Cependant les troubles subjectifs, atténués manifestement dès le début du traitement, disparaissaient à la fin de la première série d'injections. Jamais les malades ne se plaignaient d'un renouveau des troubles ; non seulement les céphalées, vertiges, palpitations et autres malaises circulatoires s'estompaient, mais en outre les malades accusaient une amélioration de l'état général. L'insomnie parfois tenace cessait, les forces semblaient revenir, le malade travaillait avec plus d'ardeur. Quelques-uns particulièrement améliorés, venaient réclamer une nouvelle série d'injections. Pourtant, que de fois il fallait user de toute notre éloquence, pour les persuader de commencer un traitement par une autre voie que la voie buccale !

Nous signalerons à mesure dans les observations rapportées, les sensations accusées par les malades. Il nous a été malheureusement impossible de reproduire les 31 observations prises, avec leurs enregistrements.

Après avoir soumis à nos lecteurs ces quelques faits qui nous paraissent significatifs, nous essayerons de tirer des conclusions pratiques de notre expérimentation clinique.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Les dix observations que nous publions sont prises comme exemple à l'appui des résultats de nos recherches. Il nous est impossible de reproduire tous nos graphiques. La répétition de nos observations serait trop monotone. Nous avons préféré n'en exposer que quelques-unes.

PREMIÈRE OBSERVATION

M. R. F., 65 ans, tailleur de pierres, vient consulter (4 janvier 1938) pour des douleurs abdominales se produisant vers les 16 et 17 heures du soir. Le point de départ vient du bras gauche. Constriction dans le thorax avec irradiation dans le bas-ventre. Après les crises surviennent des mictions très abondantes.

Se plaint aussi de céphalées tenaces, de crampes dans les bras et les jambes, de fourmillements dans les extrémités ; se sent très affaibli, n'a aucun courage pour faire son travail.

A. H. : Rien à signaler.

A. P. : Pleurésie à l'âge de 45 ans, sans séquelles ; hypertension depuis quelques années ; hémorroïdes.

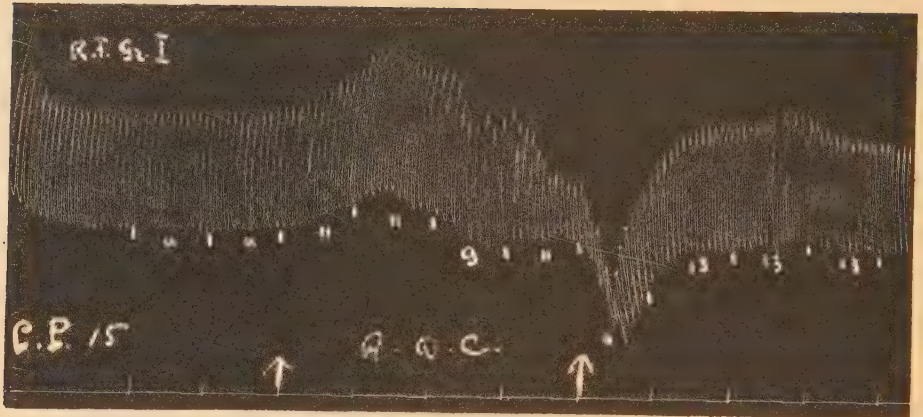
Examens du sang et des urines : Rien à signaler.

Examen somatique : Ne tousse pas, ne crache pas ; rien à signaler dans les différents appareils.

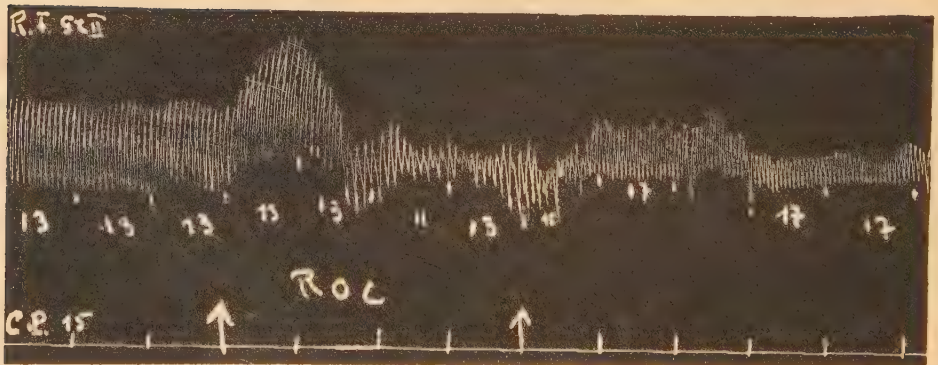
Cœur : Souffle systolique au foyer aortique, extrasystoles très fréquentes. T.A. : 31-13 au Vaquez. — Signes nets d'artério-sclérose.

PLANCHE I

Réflexe oculo-cardiaque.



Graphique 1. — Avant l'injection d'acécoline-papavérine.



Graphique 2. — 20 minutes après l'injection d'acécoline-papavérine.
Pour le 2^e graphique, le réflexe O.C. ne provoque pas de ralentissement du pouls.

A été hospitalisé. Venait se faire soigner régulièrement. Plusieurs saignées ont été pratiquées. — Le 17 mai 1938 revient, se plaignant toujours des mêmes troubles, de céphalées fréquentes et de vertiges empêchant tout travail. — T.A. : 29-13 au Vaquez.

Le 18 mai, est convoqué le matin à jeun pour le traitement d'acécoline-papavérine.

L'enregistrement pratiqué à jeun révèle :

Tracé graphique avant l'injection : T.A. = 29-15-9.

Réflexes R.O.C. : réponse vagale ;

— R.O.V. : réponse dyphasique d'abord vagale, ensuite sympathique ;

— R. Sol. : légèrement sympathique.

15 minutes après l'injection de 1 cc. d'acécoline-papavérine, T.A. = 27-15-11.

Réflexes R.O.C. : réponse nulle ou de type vagale ;

— R.O.V. : d'abord dyphasique vagale puis sympathique.

Il est intéressant de noter d'une part l'exagération de la réponse sympathique qui apparaît plus tôt et qui persiste même longtemps après la compression.

R. Sol. : Réponse sympathique très nette suivie après la compression d'une phase vagale compensatrice.

Aucune différence d'amplitude dans les ondes n'est enregistrée ni avant ni après l'injection sur les tracés faits pendant des contre-pressions décroissantes durant 40 secondes à une minute.

Examen capillaroscopique : Les capillaires sont dilatés, surtout au niveau de la partie veineuse ; la circulation est lente, s'accéléralant par moments. Le contenu des anses est granuleux, quelques anses « en chandelier ». En arrière du limbe, le plexus sous-papillaire est invisible (une heure environ après l'injection = même aspect).

18 mai 1938 : Aucune évolution dans les enregistrements de T.A. ni réflexes.

1^{er} juin 1938 : T.A. = 25-14-8.

13 juin : T.A. = 25-14-8.

2 juillet : T.A. = 25-15-9.

Il convient de signaler qu'après ces injections, il n'y a pas de variation ondulante des oscillations enregistrées au voisinage de la contre-pression maxima.

16 juillet : T.A. = 21-15-10.

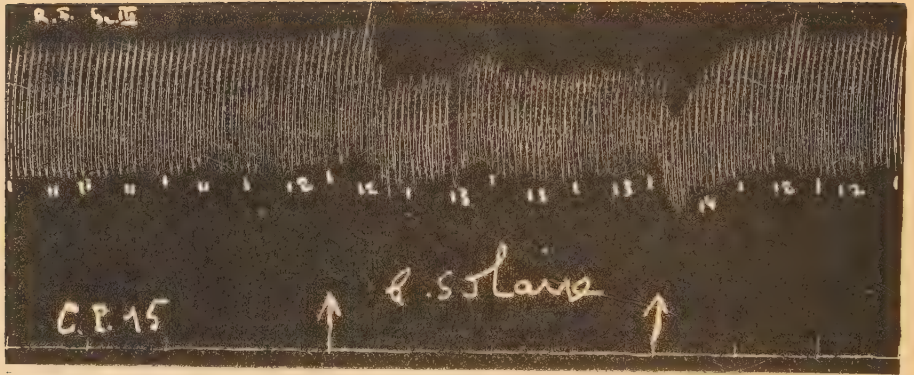
Le malade revient un mois après, la T.A. est à 23-13-8. Une cure d'entretien d'Hypotan-papavérine lui est conseillée.

15 octobre : T.A. = 23-13-8.

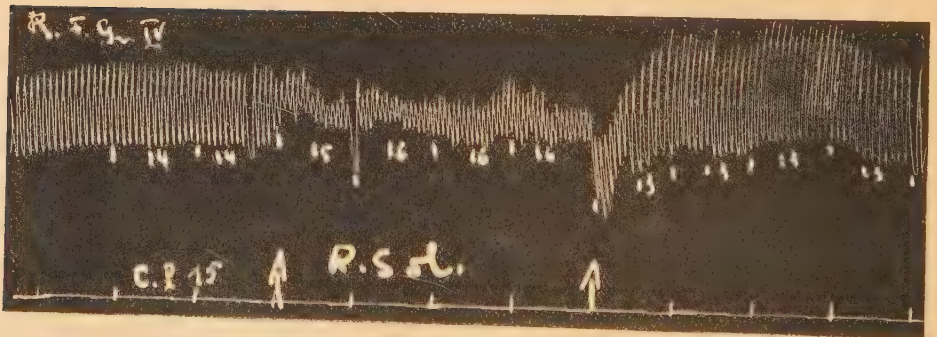
Les troubles subjectifs ont disparu à la fin du premier traitement. Le malade accuse encore de la lassitude mais se sent quand même amélioré. Nous pratiquons encore une autre série de 15 injections d'acécoline-papavérine.

10 novembre 1938 : T.A. = 23-16-10.

PLANCHE II



Graphique 1. — Réflexe solaire avant l'injection d'acécoline-papavérine.



Graphique 2. — 30 minutes après l'injection d'acécoline-papavérine, montre une diminution importante dans l'amplitude sous l'influence de la compression abdominale.

Janvier 1939 : T.A. = 23-13-10. L'indice oscillométrique est beaucoup plus stable, les extra-systoles enregistrées au début sur les graphiques antérieurs ont presque disparu.

Le malade se sent très bien. A repris son travail sans ressentir aucune lassitude.

2 février 1939 (un mois après le traitement) : T.A. = 22-12-9. Aucun trouble n'est accusé, nous conseillons tout de même une cure *per os* d'Hypotan-papavérine. Le malade revient nous voir en mars, n'accuse aucun trouble. T.A. = est invariable : 22-12-9.

Traitements employés : 15 injections d'acécoline-papavérine de 1 cc. à 0,05 de phényl-glycolate de papavérine et 0,10 de chlorure d'acétylcholine (1) en raison d'une injection par jour. Deux autres séries des mêmes injections ont été pratiquées à quelques mois d'intervalle, avec entre temps deux cures buccales d'Hypotan-papavérine en raison de 4 dragées par jour.

RÉSUMÉ. — Tension artérielle initiale (16 mai 1938) : Mx. 29, My 15, Mn. 9. Stabilisation de tension artérielle à la suite de trois séries de 15 injections d'acécoline-papavérine après un arrêt de traitement pendant un mois. Tension artérielle (octobre 1938) : 23-16-10. Janvier 1939 : arrêt de tout traitement ; février 1939 : T.A. = 22-11-9. L'état général est parfait ; les malaises, disparus dès la seconde série d'injections, ne sont plus revenus ; l'arythmie de tension a disparu ainsi que les extrasystoles ; le sujet, très content, vaque sans aucune fatigue à toutes ses occupations. (Pour les réflexes, voir planches I et II.)

OBSERVATION II

Mme H. C., 50 ans, infirmière (29 avril 1938).

Vient consulter pour des vertiges, des bourdonnements d'oreilles et des céphalées ; se plaint de ne pas voir du côté gauche.

A. P. : Fièvre muqueuse et rougeole sans complication dans l'enfance. Réglée à 14 ans ; actuellement les règles deviennent irrégulières.

A la suite d'un ictus en 1935, la malade est restée impotente un an ; avait fait de la paralysie linguale et de la paralysie flasque de tout le côté gauche. Le traitement électrique a donné des résultats fonctionnels très satisfaisants. Tout est rentré dans l'ordre depuis.

A. C. : Père décédé de vieillesse ; mère décédée jeune ; 1 fils décédé à l'âge de 26 ans de tuberculose rénale.

(1) (0,05 de phényl-glycolate de papavérine, 0,20 ou 0,10 de chlorure d'acétylcholine). Pour abréger nous employons par la suite simplement les termes acécoline et papavérine.

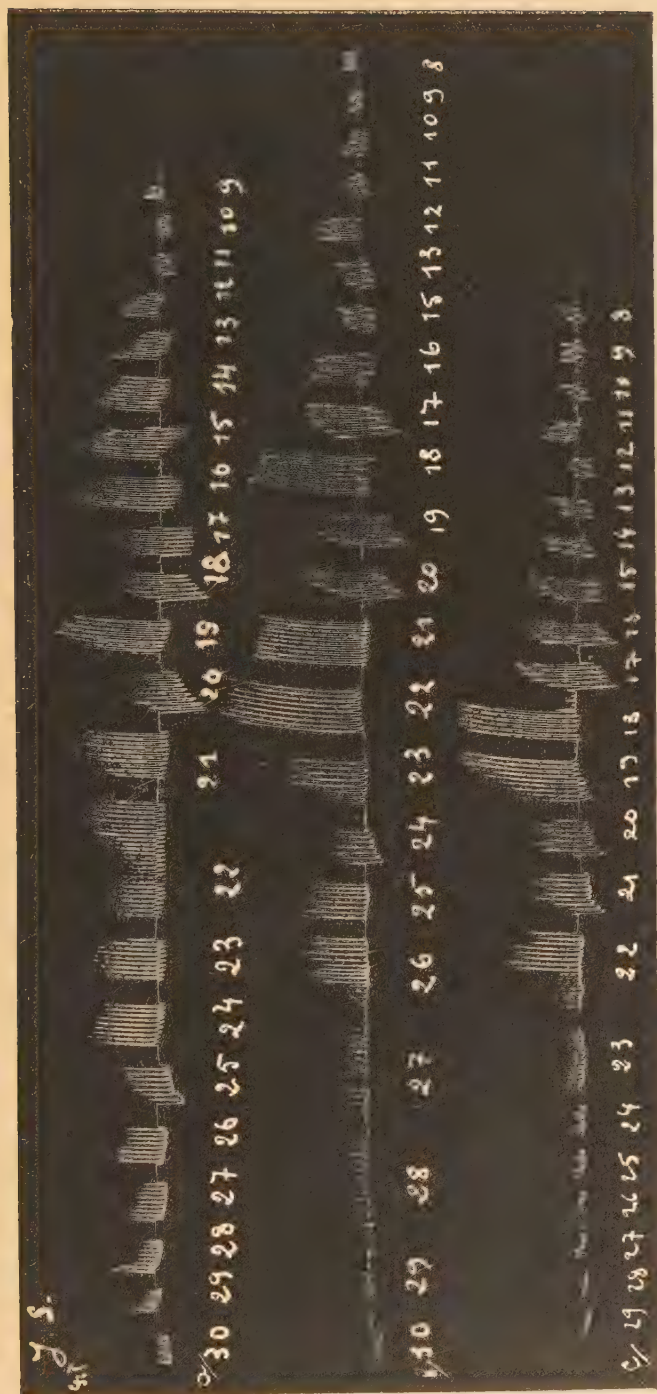
PLANCHE III

*Allure générale des graphiques
montrant la baisse générale des tensions artérielles.*



OBSERVATION II

- a) La courbe du haut est prise avant l'injection.
- b) — le 28 juin au moment du spasme.
- c) — à la fin du traitement.



OBSERVATION III

- a) La courbe est prise avant l'injection.
- b) — du milieu est prise 15 minutes après l'injection.
- c) — prise à la fin du traitement.



OBSERVATION IV

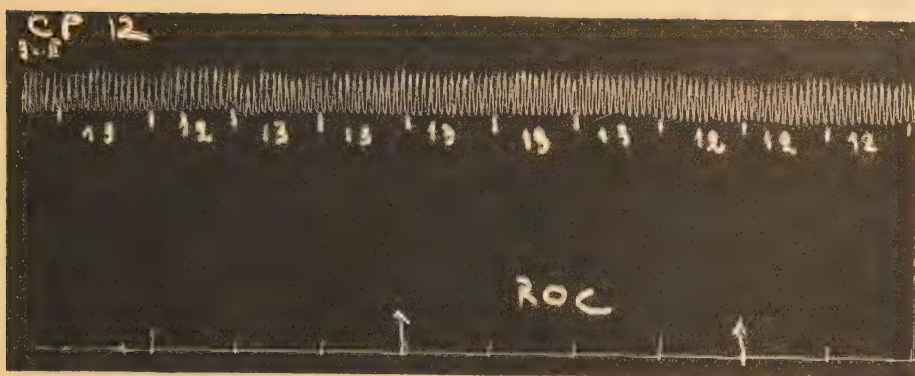
- a) La courbe est prise avant l'injection.
- b) — — — — — plusieurs jours après l'injection.
- c) — — — — — après la 5^e injection et se maintient à la fin du traitement.



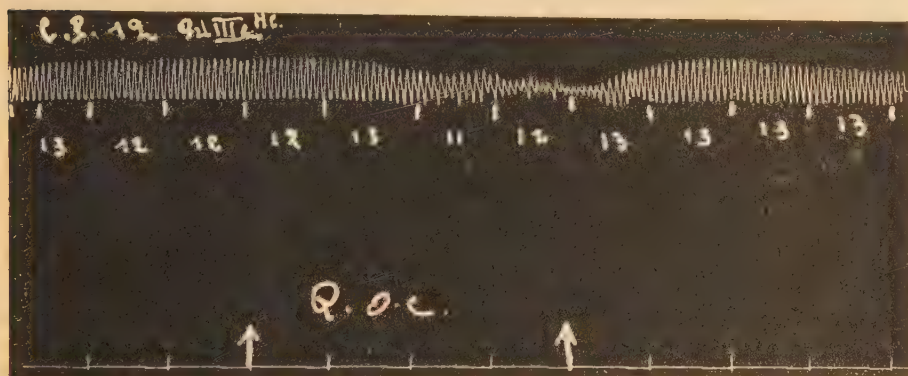
OBSERVATION V

- a) La courbe est prise avant l'injection.
- b) La courbe est prise après la 12^e injection.

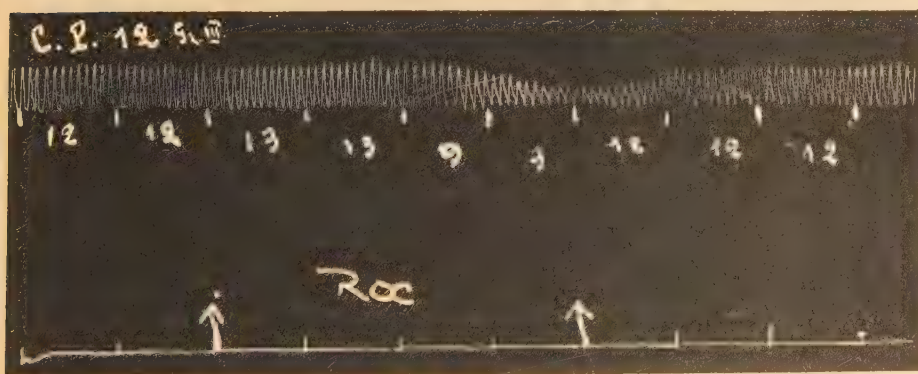
PLANCHE IV



Graphique 1. — Réflexe oculo-cardiaque avant l'injection d'acécoline-papavérine, est pratiquement nul.



Graphique 2. — 25 minutes après l'injection, le réflexe O.C. présente un ralentissement du pouls sous l'influence de la compression des globes oculaires.



Graphique 3. — Réflexe O.C. à la fin de la première cure. Il est à remarquer que ce réflexe est bien plus marqué qu'avant le traitement.

Etat lors du *premier examen*. — *Face* : Visage couperosé avec légère parésie faciale gauche (effacement du sillon nasogénien gauche), déviation de la pointe de la langue et de la lèvre à droite. Pupilles égales réagissant bien, vision vers la gauche est nulle.

Membres supérieurs : Réflexes vifs, surtout à gauche ; force segmentaire légèrement diminuée à gauche.

Membres inférieurs : Rotuliens vifs à gauche ; achilléens normaux ; légère diminution de la force segmentaire à gauche.

Pas de Babinski, ni de Maendel, ni de Rossolimo. Pas de clonus. Cutanés abdominaux normaux ; la sensibilité est normale. Pas de dysmétrie.

Romberg : tendance à la chute sur le côté droit.

Rien à signaler aux autres appareils.

Cœur : léger éclat du second bruit, mais rythme régulier ; T.A. : 22 $\frac{1}{2}$ -10 au Vaquez.

Examen sang et urines : Négatif.

La malade est adressée à la Clinique Ophtalmologique. Réponse : hémianopsie gauche totale.

L'examen Oto-Rhino-Laryngologique révèle : Acoumétrie normale.

A l'examen labyrinthique, on constate une prédominance à droite d'une excitabilité labyrinthique à droite, probablement en liaison avec le syndrome touchant les voies vestibulaires centrales droites.

Un traitement est appliqué sans résultat.

Mai 1938. Revient, se plaignant de vertiges et mouches volantes ; le traitement prescrit n'ayant donné aucun résultat, on essaye le traitement à l'acécoline-papavérine.

19 mai. Enregistrements : T.A. : Mx. 22, My. 13, Mn. 10. Réflexes R.O.C : nuls, R.O.V : nuls, R. Sol. réponse à type sympathique. 15 minutes après l'injection, T.A. = 22-13-9 ; R.O.C : nul, R.O.V : réponse à type sympathique ; R. Sol. réponse de type sympathique plus marqué.

Examen capillaroscopique. — Les capillaires sont nombreux, allongés ; leurs branches veineuse et artérielle sont dilatées ; le contenu est granuleux, la circulation étant tantôt ralentie, tantôt accélérée. En arrière du limbe quelques sommets d'anses sont visibles.

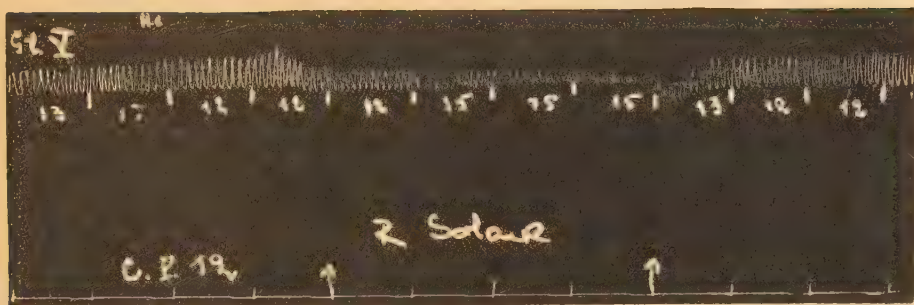
50 minutes après l'injection, l'aspect est identique, pourtant la circulation paraît être un peu plus rapide.

14 juin 1938 : T.A. = 21-13-10. Le réflexe oculo-vasculaire est beaucoup plus marqué qu'avant le début des injections. (Pl. IV, graph. 3).

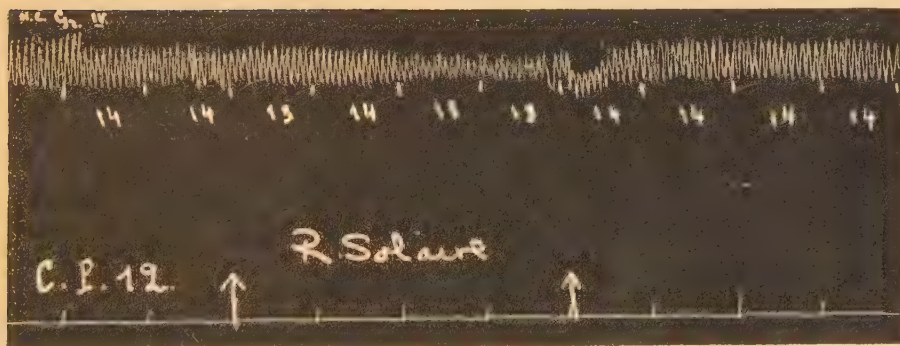
28 juin : Spasme se traduisant à l'oscillographie par une diminution très importante des oscillations et l'oscillogramme donne 17-13-10 (la malade a réalisé une hémorragie oculaire). (Pl. III, obs. II, b).

14 juillet : T.A. = 17-13-10. Arrêt complet du traitement jusqu'au 25 septembre. T.A. à ce moment : 20-14-10. Une autre série d'acécoline-papavérine est pratiquée à ce moment-là. Les troubles disparaissent progressivement, la malade accuse un bien-être notable dès la huitième injection (première série de traitement).

PLANCHE V



Graphique 1. — Réflexe solaire avant l'injection d'acécoline-papavérine.



Graphique 2. — 35 minutes après l'injection d'acécoline-papavérine, montre une augmentation d'amplitude et une diminution nette de l'accélération des pulsations sous l'influence de la compression abdominale.

10 octobre 1938 : T.A. = 17-12-10.

21 novembre : T.A. = 16-10-7.

8 décembre : T.A. = 16-12-9.

24 janvier 1939 : La malade est sans traitement depuis octobre 1938 ; la tension artérielle est à 18-11-9.

A l'intervalle des traitements successifs, la malade ne ressentait aucune impression désagréable ; parfois quelques mouches volantes, mais les vertiges et les céphalées ont disparus. Elle a remarqué qu'une heure après l'injection elle avait des éclairs devant les yeux, mais c'était passager et elle voyait mieux dans la journée. Ces sensations lumineuses ne présentaient d'ailleurs aucun inconvénient.

Février 1939 : T.A. = 17 1/2-12-9. Se sent très bien, dit ne plus « marcher de travers » comme il lui arrivait parfois au début du traitement.

Mars 1939 : T.A. = 17-11-9.

Traitements employés : 4 séries de 1 cc. d'acécoline-papavérine, dosées à 0,05 (papavérine) et 0,10 (acécoline). Une injection quotidienne pour les deux premières séries ; une injection 3 fois par semaine pour les autres ; 3 cures buccales d'Hypotan-papavérine.

RÉSUMÉ. — Mai 1938 : Tension artérielle initiale : Mx. 23, My. 13, Mn. 10 en février 1939, après un arrêt de traitement depuis octobre 1938 (cure d'entretien *per os*) : T.A. = 17 1/2-12-9 (planche 3, graphique 2). L'état général est excellent, accuse une amélioration de la vue, ne marche plus de travers ; tous les malaises subjectifs ont disparu dès la 8^e injection pour réapparaître dans l'intervalle des trois premières cures (quelques mouches volantes) et disparaître complètement malgré l'arrêt du traitement pendant 4 mois. (Pour les réflexes, voir planches IV et V).

OBSERVATION III

Mme S. J., 61 ans, couturière. (16 décembre 1936.)

A été envoyée par la Clinique Ophthalmologique pour hypertension de 25-10 (au Vaquez).

Se plaint uniquement d'acroparesthésies et de céphalées.

A.P. et C. : Réglée à 14 ans, ménopausée à 46 sans troubles. N'a jamais été malade. 7 enfants morts en bas âge, l'un à 17 ans de phtisie galopante. Mari alcoolique, s'est suicidé.

A été soignée depuis régulièrement à la consultation générale. La tension artérielle variait de 31-18 à 30-18.

11 mai 1938 : Revient pour maux de tête très tenaces, lassitude générale, impossibilité de travailler.

Examens pratiqués : Azotémie 0,50 ; polypeptides 0,98 ; urines, r. à s. T.A. = 31 1/2-17 (au Vaquez).

Examen somatique : Réflexes tendineux un peu vifs. cœur : Rythme régulier, premier bruit un peu claquant. Rien à signaler aux autres appareils.

Traitement iodo-hypotenseur est conseillé. La malade revient pour les mêmes troubles.

Septembre 1938. La malade nous est adressée pour le traitement d'acécoline-papavérine. T.A. = 28-19-12. R.O.C. : nul ; R.O.V. : nul ; R. Sol : fortement positif. — 15 minutes après l'injection, T.A. = 27-21-11 ; R.O.C. : nul ; R.O.V. : nul ; R. Sol : réponse à type sympathique plus marqué.

Examen capillaroscopique : Nombreux mésoformes, sommets d'anses déformés ; la partie veineuse est dilatée ; le plexus sous-papillaire en arrière du limbe est à peine visible. La circulation est assez rapide, quelques lacs d'hémorragie. Aucune modification notable n'est appréciée 50 minutes après l'injection.

L'examen du fond d'œil ne présentait aucune modification.

21 septembre 1938 : A la 9^e injection, T.A. = 23-18-11.

15 octobre : T.A. = 24-20-16. Cures de stabilisation par Hypotan-papavérine. — A ce moment, l'oscillographie présente une tendance aux spasmes avec oscillations variables au voisinage de la maxima.

10 novembre : Pendant l'arrêt du traitement, T.A. = 23-19-15.

17 décembre : T.A. = 23-18-12.

La malade n'est plus revenue depuis : son état général est parfait, elle nous donne régulièrement de ses nouvelles.

Traitements employés : Injections d'une série d'acécoline-papavérine 3 fois par semaine, la malade se plaignant de lassitude le jour de l'injection ; le dosage est de 2 cc. à 0,05 de papavérine et 0,20 d'acécoline.

RÉSUMÉ. — 16 septembre 1938 : Tension artérielle initiale : Mx. 29, My. 19, Mn. 11. — 17 décembre 1938 : T.A. = 27-20-12 (voir planche III, obs. 3). — Après deux séries de 15 injections, l'état général est bien amélioré ; la disparition des mouches volantes et des vertiges est complète. Encore de temps à autre quelques céphalées, mais bien moins tenaces et bien moins fréquentes. La malade n'est plus revenue depuis mais elle va bien.

OBSERVATION IV

Mme B. E., 58 ans, sans profession. (2 février 1939.)

Vient en janvier à la consultation externe pour une névralgie faciale droite survenue subitement en décembre. La douleur est aiguë, arrivant par crises et se déclanchant au moindre frôlement de la peau. Au moment des crises la joue droite est rouge, chaude. Les douleurs arrachent des cris à la malade.

A. P. et C. : Pas de maladie grave, rhumatisme articulaire aigu à 25 ans, sans séquelles ; réglée à 14 ans, ménopausée à 38 artificiellement pour troubles vasculaires divers. Depuis ne souffrait d'aucun malaise. Deux fausses-couches accidentelles. Pas d'enfants.

Mari en bonne santé.

Examen somatique : La malade présente un goitre sans exophthalmie ; accuse de légères palpitations ; pas de tremblement des extrémités ; pas de troubles des réflexes.

r. à s. aux autres appareils.

Cœur : r. à s., sauf une hypertension artérielle au Vaquez de 22-10.

Examen urines et sang : r. à s.

La malade nous est confiée pour le traitement d'acécoline-papavérine.

2 février 1939 : T.A. avant l'injection = 21-13-8. — 15 minutes après l'injection : 21-15-8. Il faut noter une variation de l'indice oscillographique et une légère modification dans l'amplitude des oscillations. — R.O.C. inversé (accélération du rythme) ; R.O.V. fortement sympathique ; R. Sol. idem.

25 minutes après l'injection, le R.O.C. cardiaque a une tendance au ralentissement du rythme ; R.O.V. un peu moins accentué qu'avant l'injection ; R. Sol. réponse sympathique ; moins accentuée qu'avant l'injection (voir planche III, obs. IV et planches VI et VII).

10 février : Après la 5^e injection d'acécoline-papavérine, T.A. = 15-10-8 (obs. IV, graphique c).

Examen capillaroscopique : Capillaires nombreux, anses veineuses dilatées avec phases de vasoconstriction ; en arrière du limbe, anses déformées ; circulation rapide, avec phases de ralentissement. — 50 minutes après l'injection, même aspect ; la circulation paraît pourtant se régulariser.

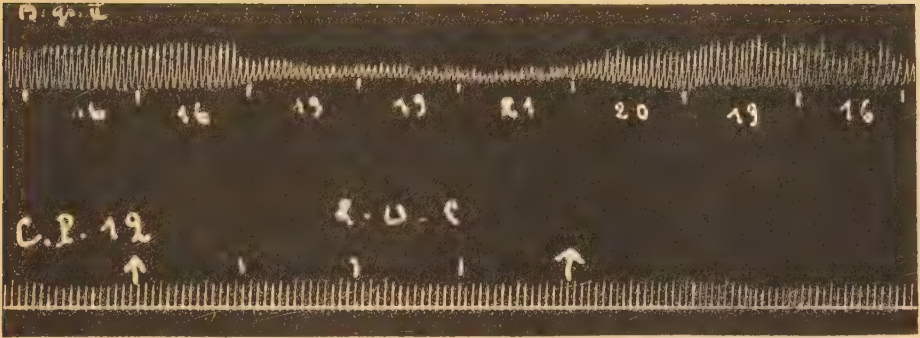
A la cinquième injection, la malade accuse une amélioration sensible de l'état général. Plus de céphalées, et surtout les crises de névralgies faciales sont devenues bien moins fréquentes et moins tenaces.

Traitement employé : Une série de 10 injections de 2 cc. d'acécoline-papavérine à 0,05 et 0,20, en raison de 3 injections par semaine.

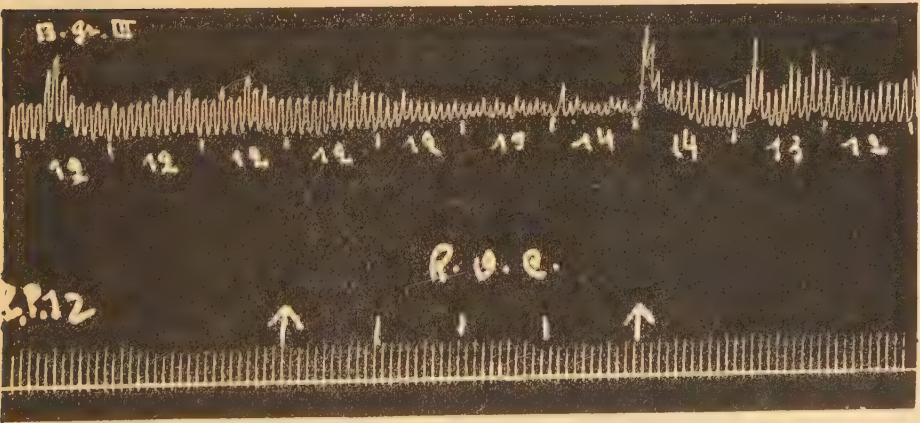
PLANCHE VI

OBSERVATION IV

Réflexe oculo-cardiaque.



Graphique 1. — Avant l'injection d'acécoline-papavérine (réflexe inversé).



Graphique 2. — 25 minutes après l'injection, montre une diminution de l'accélération du pouls, sous l'influence de la compression oculaire.

RÉSUMÉ. — Février 1939 : Tension artérielle initiale : Mx. 21, My. 13, Mn. 18. — Après la 5^e injection, la tension baisse à 15-10-7 (Planche III, cliché 3) et s'y maintient. La malade se sent mieux, les crises de névralgie faciale sont moins fréquentes et très fugitives. (Pour les réflexes, voir planches VI et VII.)

OBSERVATION V

M. L. Ph., 64 ans, sans profession.

Vient consulter la première fois en 1933 pour des céphalées fréquentes, des vertiges et des douleurs dans l'épine dorsale. — A été soignée par la radonothérapie : l'état général s'est amélioré notablement, mais les céphalées ont persisté. A subi un traitement à l'Hypotan injectable sans aucune amélioration.

Revient en novembre 1938 car elle est soignée régulièrement dans le service. Elle nous est adressée pour le traitement d'acécoline-papavérine.

Examens somatiques : r. à s. aux divers appareils, sauf quelques râles de bronchite chronique aux bases pulmonaires.

Cœur : Extrasystoles fréquentes avec légère insuffisance myocardique. — T. A. = 23-15-10 au Vaquez.

Examens : sang et urines négatifs.

16 novembre 1938 : T.A. = 22-14-9 ; R.O.C : nul ; R.O.V : nul ; R. Sol. très légèrement sympathique. — 15 minutes après l'injection : T.A. = 20-12-9 ; les réflexes sont identiques aux précédents.

Examen capillaroscopique : Les capillaires sont nombreux, les uns très dilatés, les autres fins. — Les anses ont l'aspect des mésoformes. — En arrière du limbe on trouve quelques lacs hémorragiques. — Le contenu des anses est granuleux, la circulation s'accélère par moments.

45 minutes après l'injection, aucune modification n'est visible.

20 décembre 1938 : Après 12 injections, amélioration très nette de l'état général. Les céphalées et les vertiges ont disparu. La T.A. est à 17-10-7.

Mars 1939 : Revient pour se faire examiner ; n'accuse aucun trouble. Se plaint un peu de lassitude générale. T.A. = 18-11-9 au Vaquez.

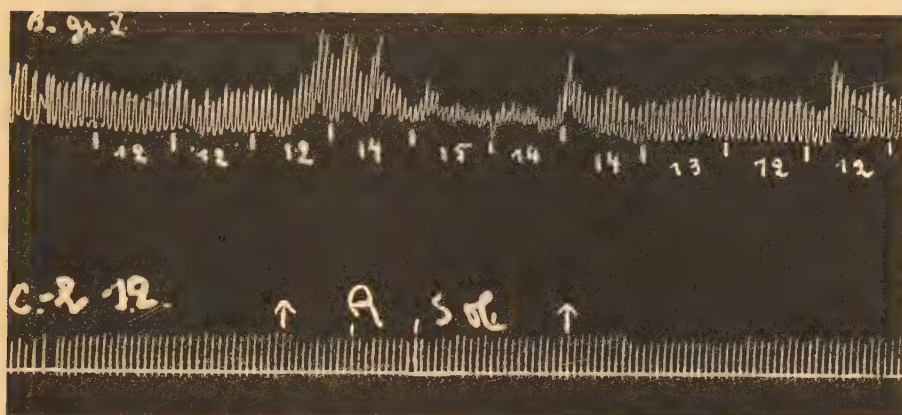
Traitement employé : Une série de 15 injections, en raison de 3 par semaine, de 2 cc. d'acécoline-papavérine à 0,05 et 0,20.

RÉSUMÉ. — 16 novembre 1938 : Tension artérielle initiale = Mx. 22, My. 14, Mn. 10. — 20 décembre 1938 : 17-10-7. — Après une seule série de 12 injections d'acécoline-papavérine, la malade se sent très bien : tous les troubles ont disparu, le rythme cardiaque s'est régularisé, quelques extrasystoles persistent, mais sont rares. La malade revient en février, elle se sent toujours très bien ; la tension artérielle est à 18-11-7. Son état général est très bon depuis l'arrêt du traitement.

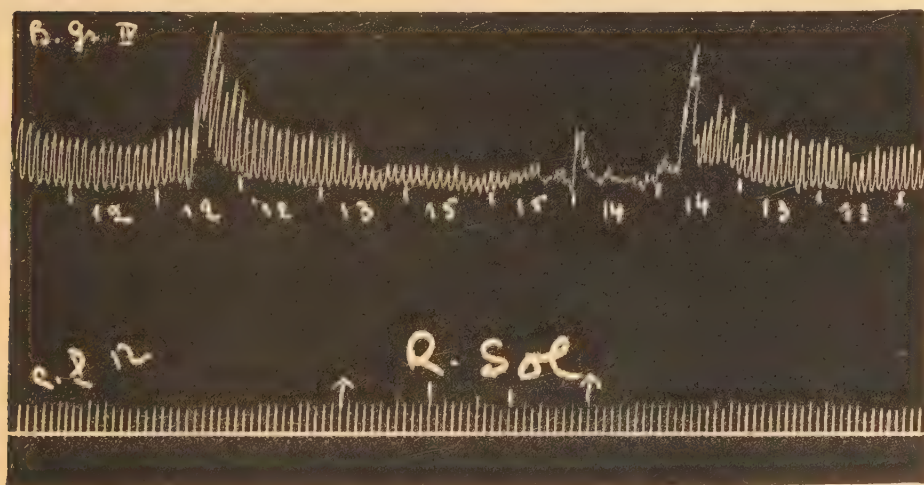
PLANCHE VII

OBSERVATION IV

Réflexe solaire



Graphique 1. — Compression abdominale avant l'injection d'acécoline-papavérine.



Graphique 2. — 35 minutes après l'injection ; pas de modification notable à signaler pendant la compression abdominale.

OBSERVATION VI

M. R. F., 62 ans, employé de bureau.

En mars a consulté pour palpitations et troubles cardiaques divers. T.A. prise à ce moment-là était de 28-12 au Vaquez. A subi depuis plusieurs traitements qui n'ont pas fait baisser la tension mais qui ont amélioré l'état général du malade. Il nous a été adressé accidentellement en octobre 1938.

A. P. et C. : r. à s. Aucune maladie infectieuse, un fils en bonne santé ; femme neurasthénique.

Examen somatique : Quelques râles bronchitiques pulmonaires. — *Cœur* : Insuffisance myocardique légère ; r. à s. aux autres appareils. — *Examen sang et urines* : r. à s.

La malade accuse des sensations vertigineuses et des mouches volantes ; pas de céphalées. Nous pratiquons en octobre 1938 une série d'acécoline-papavérine.

10 octobre 1938 : T.A. = 23-15-11 ; R.O.C : nul ; R.O.V : nul ; R. Sol : nul. — 15 minutes après l'injection : T.A. = 21-13-8. Les réflexes sont invariables, sauf le R. Sol. qui présente une certaine accélération du rythme.

Examen capillaroscopique : Nombreuses anses fines ; circulation lente. Plexus sous-papillaire est invisible. — Aucune modification 55 minutes après l'injection.

3 novembre : T.A. = 22-14-9 avec une variabilité de l'indice au niveau de la maxima. — La malade se sent mieux, les vertiges ont complètement disparu.

22 novembre : T.A. = 21-13-9, sans variation d'indice oscillométrique.

8 mars 1939 : Le malade revient nous voir pour vérification de sa T.A. qui s'est maintenue à 22-13-9. L'état général est bon, aucun trouble subjectif n'est à signaler.

Traitements employés : Une série de 15 injections quotidiennes d'acécoline-papavérine à 2 cc. (0,05, 0,20) ; 2 cures buccales d'Hypotan-papavérine.

Il est à noter qu'en janvier 1939, le malade lors de notre absence s'est réveillé un matin avec des troubles intenses dans son membre inférieur gauche : fourmillements, sensation d'impotence avec œdème ; le malade vint au service ; sa T.A. était à 28-12 au Vaquez. On lui conseille une cure d'Hypotan-papavérine buccale à la suite de laquelle la T.A. est baissée à 23-12 et tous les troubles vasculaires du membre ont complètement disparu.

RÉSUMÉ. — 10 octobre 1939 : T.A. initiale = Mx. 23, My. 15, Mn. 11. — Le 22 novembre : T.A. = 21-13-9 sans variation d'indice oscillométrique ; la disparition des troubles subjectifs est complète ; l'état général est très amélioré ; une seule série de 15 injections d'acécoline-papavérine a été pratiquée avec deux cures d'entretien *per os* d'Hypotan-papavérine. — Le 8 mars 1939, l'état général est toujours bon ; aucun trouble n'est à signaler ; la T.A. est de 22-13-9.

OBSERVATION VII

M. R. H., 62 ans, métallurgiste.

Vient à la consultation générale pour un état général affaibli, pour un prurit génital léger et pour des céphalées avec vertiges.

A.P. et C. : 3 enfants en bonne santé ; bronchopneumonie en 1926 ; examens du sang et des urines : négatifs.

Examen somatique : r. à s. à tous les appareils ; Cœur : bruits sourds ; T.A. au Vaquez = 21-9.

Un traitement a été appliqué sans aucune amélioration.

21 décembre 1938 : Il nous est adressé pour un traitement d'acécoline-papavérine. T.A. = 18-10-8. — 15 minutes après l'injection : 18-15-9. Les examens des réflexes sont impraticables, le malade ne pouvant supporter les épreuves.

L'examen capillaroscopique présente des capillaires nombreux, les uns dilatés et sinueux ; la circulation est lente, la pièce intermédiaire est dilatée, le plexus sous-papillaire est visible en arrière du limbe, avec sommets d'anses difficilement perceptibles. Après l'injection aucune modification n'est visible.

16 janvier 1939 : Après la onzième injection, disparition de tous les troubles subjectifs ; T.A. = 16-10-8.

15 février : Après une cure buccale d'Hypotan-papavérine qui avait suivi la douzième injection : T.A. = 13-8-6.

Traitements employés : Une série de 12 injections d'acécoline-papavérine à 2 cc. à 0,05 et 0,20 ; une série d'Hypotan-papavérine en raison de 4 dragées par jour (voie buccale).

RÉSUMÉ. — 23 décembre 1938 : T.A. initiale est à Mx. 18, My. 10, Mn. 8. — Les troubles subjectifs ont disparu dès la 9^e injection. — 15 février 1939 : La T.A. est à 13-8-6. Le malade se sent très amélioré ; une seule série de 15 injections d'acécoline-papavérine a été pratiquée.

OBSERVATION VIII

M. R. J., 61 ans, jardinier.

Vient se faire soigner régulièrement à la consultation générale. Depuis 1937, se plaint de vertiges, d'insomnies, de météorisme abdominal. Accuse des troubles auditifs et de l'amblyopie.

Les examens du sang et des urines sont négatifs ; les examens des autres appareils ne révèlent rien d'anormal. T.A. = 19-10 au Vaquez.

Plusieurs traitements ont été administrés depuis sans aucune amélioration.

En décembre 1938 le malade nous est adressé pour des céphalées tenaces et fréquentes ajoutées aux troubles subjectifs déjà existants.

Enregistrements oscillographiques : T.A. = 21-13-9. R.O.C. : nul ; R.O.V. : nul ; R. Sol. : nul. — 20 minutes après l'injection : T.A. = 20-11-9. Les réflexes oculo-cardiaques et oculo-vasculaires sont sans modification ; par contre, le réflexe solaire aurait une tendance vers un sens sympathique.

L'examen capillaroscopique est impraticable.

10 janvier 1939 : T.A. = 18-10-9. Les céphalées ont disparu à la fin du traitement, ainsi que les troubles subjectifs.

20 mars 1939 : Revient pour des troubles digestifs. T.A. oscille entre 19-11-10. Les troubles subjectifs se sont nettement atténués.

Traitement employé : une série de 12 injections en raison de 3 par semaine ; 2 cc. d'acécoline-papavérine à 0,05 et 0,20.

RÉSUMÉ. — 14 décembre 1938 : T.A. initiale = Mx. 21, My. 13, Mn. 9. — Le 10 janvier 1939 : T.A. = 18-10-9. Une seule série de 15 injections a été pratiquée ; l'état général est bon, les troubles subjectifs ont disparu dès la fin du traitement.

OBSERVATION IX

Mme C. M., 56 ans, lingère. (4 août 1938.)

Vient en consultation générale, se plaignant de troubles vagues, bourdonnements d'oreilles, insomnies, céphalées, vertiges, asthénie et amaigrissement.

A. P. : Réglée à 14 ans, régulièrement ; fièvre typhoïde à 7 ans ; broncho-pneumonie à 50 ans ; ménopausée depuis trois ans.

Examen somatique : Rien à signaler, sauf une hypertension légère : 18-9 1/2. Les examens sang et urines sont négatifs.

Enregistrements oscillographiques : T.A. = 19-15-10 ; R.O.C. et R.O.V. : réponses nulles ; R. Sol. : réponse nettement sympathique. — 15 minutes après l'injection, aucune modification n'est à noter.

Examen du fond d'œil : Aspect normal ; pas d'hypertension rétinienne. — Une heure après l'injection : même aspect.

Examen capillaroscopique : Nombreux capillaires dilatés, mésoformes rares ; sommets d'anses derrière le limbe à peine visibles. Circulation s'accélérait par à coups, mais généralement lente. — 60 minutes après l'injection, aucune modification, sauf une régulation de la circulation.

2 septembre 1938 : Légère amélioration de l'état général. T.A. = 18-9 $\frac{1}{2}$. — Une série d'Hypotan-papavérine est conseillée (voie buccale).

17 décembre 1938 : Se trouve très améliorée par le traitement ; n'accuse aucun trouble ni pendant ni après ; se plaint un peu de faiblesse générale.

Une autre série d'acécoline-papavérine est pratiquée le 14 janvier 1939 ; la malade se trouve très bien ; les insomnies ont complètement disparu ; T.A. = 16-8.

11 janvier 1939 : La malade se trouve bien ; T.A. au Vaquez = 14-9.

Traitements employés : 3 séries d'injections d'acécoline-papavérine en raison d'injections quotidiennes pour les deux premières séries, et 3 par semaine pour la troisième. 1 cc. d'acécoline-papavérine à 0,05 et 0,10. — 2 cures d'entretien d'Hypotan-papavérine par la voie buccale.

RÉSUMÉ. — Le 4 août 1938 : T.A. initiale = Mx. 20, My. 15, Mn. 10. — 3 cures en injections ont été nécessaires pour stabiliser la tension artérielle le 14 janvier 1939. T.A. = 15-10-7 après un arrêt de tout traitement. — Les troubles subjectifs ont disparu dès la première série d'injections et n'ont plus réapparu. L'état général a été très amélioré.

OBSERVATION X

Mme R... M., 52 ans, couturière (hospitalisée).

Il y a quelques mois, a ressenti des fourmillements dans les jambes avec une hémi-anesthésie gauche qui a régressé rapidement. Bientôt des vertiges surviennent par crises ; accuse des céphalées, des mouches violentes devant les yeux et se plaint de palpitations ; présente un léger goitre.

A. P. : A été soignée depuis quelques années pour hypertension : 26-11 au Vaquez. — Régulée depuis l'âge de 14 ans régulièrement ; aurait un arrêt des règles depuis deux mois. — Célibataire. Une sœur, un frère en bonne santé.

4 mars 1938. *Examen somatique*. — Les examens pratiqués : sang et urines, sont négatifs.

Présente un goître parachymateux diffus de moyenne importance avec circulation veineuse très marquée et une dilatation de la carotide primitive. Tous les réflexes sont vifs. Le silence plantaire est bilatéral. Les pupilles se contractent bien ; la pupille gauche est inégale en légère mydriase.

Cœur : Clangor aortique léger ; érythisme cardiaque, tachycardie (124). T.A. au Vaquez = 28-12. — Le métabolisme basal pratiqué est augmenté de 34 p. 100.

Enregistrements oscillographiques : T.A. initiale = 28-16-12. Le R.O.C. est nul ; le R. Sol. et R.O.V. légèrement sympathiques. — 15 minutes après l'injection, T.A. = 27-16-11 ; R.O.C. : invariable ; R. Sol. et R.O.V. : plus marqués après l'injection.

Examen capillaroscopique très difficile à pratiquer.

29 mars 1938 : Au bout de la septième injection d'acécoline-papavérine, la maladie est nettement améliorée. T.A. = 26-16-11. — Le 3 avril 1938, à la fin du traitement, T.A. = 25-17-13 ; aucun trouble subjectif n'est revenu ; la malade sort du service.

Traitement employé : Une série de 15 injections d'acécoline-papavérine en raison de 3 par semaine dosées à 1 cc. à 0,05 et 0,20.

RÉSUMÉ. — 3 mars 1938 : T.A. initiale = Mx. 27, My. 17, Mn. 12. — Après une série de 7 injections, 29 mars 1939. T.A. = 26-16-11 ; la malade se sent nettement améliorée, n'accuse plus de troubles subjectifs, ne revient plus.

CHAPITRE IV

SYNTHÈSE DES RÉSULTATS OBTENUS

D'après les observations que nous venons de rapporter et celles plus nombreuses qui restent inédites, nous pouvons distinguer plusieurs effets des injections d'acécoline-papavérine.

Rappelons dès le début que les sujets se prétaient parfois mal aux examens. Certains malades refusaient à se soumettre à la recherche des réflexes après l'injection, estimant cette épreuve désagréable, et à leur avis inutile. Nous ne pouvions les obliger à s'y prêter ; il nous a été facile en revanche de connaître les sensations subjectives éprouvées par nos malades.

I. — Sur les phénomènes subjectifs.

Des 31 malades examinés et suivis, aucun n'a accusé d'intolérance au traitement. Quelques-uns se sont ^{*} plaints seulement de lassitude générale le jour de l'injection. Dans l'observation 2, la malade a accusé un trouble léger de la vue, une heure après l'injection, mais ces troubles étaient passagers, la malade prétendait voir mieux ensuite (cette observation, fort intéressante, concerne une malade atteinte d'hémianopsie droite). La plupart de nos sujets se trouvaient très améliorés après un laps de temps d'ailleurs variable selon le nombre des injections pratiquées.

L'appétit revenait, ainsi que le sommeil, assez troublé chez un grand nombre d'hypertendus. Deux de nos malades pourtant, n'accusèrent aucune amélioration sensible, mais à l'enregistrement la tension artérielle présentait une baisse légère de la maxima et de la minima passant de 21-10 à 19-9 chez l'un, de 18-10 à 16 $\frac{1}{2}$ -9 chez l'autre.

Il est intéressant de noter l'efficacité habituelle du traitement par l'acécoline papavérine à l'égard des troubles subjectifs. Dès la première série, de la 5^e ou 8^e injection, il y a une disparition nette des sensations vertigineuses, mouches volantes, céphalées et crampes. Il est évident que dans certains cas chroniques et invétérés, plusieurs cures étaient nécessaires pour obtenir une disparition définitive de ces troubles ; cures alternées avec des cures d'entretien par l'Hypotan-papavérine (administré par la voie buccale).

II. — Sur la tension artérielle proprement dite et l'allure des graphiques.

a) TENSION ARTÉRIELLE.

Nous avons déjà signalé la baisse de tension artérielle même chez les malades n'ayant accusé subjectivement aucune amélioration sensible. De toutes nos observations nous pouvons déduire que cette baisse est constante, variable selon le terrain de l'organisme du malade, suivant le nombre des injections, selon surtout la chronicité et le chiffre maxima de la tension artérielle étudiée. Dans les graphiques de la planche III (observation IV), nous voyons la tension initiale (a) de 21-8 passer à 15 $\frac{1}{2}$ -8 (b), après l'injection, et s'y maintenir (c). Dans l'observation I, de 21-11 (a) à 16-9 (c) ; dans l'observation III, de 30-11 (a) à 23-10 après la 9^e injection (c) ; dans l'observation V, de 24-11 à 17-7.

Les examens oscillométriques et ceux des réflexes oculo-cardiaques et solaires nous ont permis de constater que dans presque tous les cas l'indice oscillométrique ne change pas lorsqu'il est déjà normal avant le début de la thérapeutique. Dans quel-

ques observations il accusait simplement une certaine hyperpulsatilité, sans pourtant présenter de variations notables. Dans l'observation I, l'amplitude des oscillations est passée de 20 mm. à 16 mm. (ces mesures seront toujours prises à la tension moyenne). Les extrasystoles existant au début du traitement ont complètement disparu après la troisième cure.

Dans l'observation 2, après avoir assisté à un spasme se traduisant à l'oscillographie par une diminution très importante des oscillations, nous passons de 10 mm. à 6 mm. pour remonter à 12 mm. après la cure. En général l'amplitude des oscillations diminue ou augmente suivant les sujets de 2 à 4 mm. en moyenne, régularisant toujours le rythme des oscillations.

L'augmentation ou la diminution de l'amplitude des oscillations est à peine sensible, bien des fois inexistante.

b) COMPARAISON AVEC LES RÉSULTATS OBTENUS EN 1936, LORS D'UNE EXPÉRIMENTATION AVEC L'ACÉTYL- β -MÉTHYLCHOLINE.

A ce sujet, rappelons que des explorations sur l'acétyl- β méthylcholine (Hypotan injectable) ont déjà été pratiquées dans le service de Neurologie il y a trois ans (J. EUZIERE, LAFON, CASTAGNÉ et nous-même). Nous avons constaté l'effet assez brutal produit sur les vaisseaux par l'introduction sous-cutanée de 1 cc. de ce produit ; l'enregistrement des oscillations artérielles à des contre-pressions différentes partant de la maxima et au-dessous, nous faisait constater les phases d'hypotension alternant avec des phases de retour à la tension initiale du sujet. Les malades soumis au traitement accusaient des sensations désagréables, parfois très pénibles : bouffées de chaleur, sialorrhées abondantes durant souvent une heure après l'injection, des vertiges empêchant parfois le malade de vaquer immédiatement à ses occupations.

Nous avons estimé que de telles réactions chez des sujets à vaisseaux fragiles, pouvaient présenter un certain danger.

Par contre, il ne nous a pas été possible de déceler la moindre réaction analogue pendant toutes nos explorations actuelles.

PLANCHE VIII

Comparison entre un tracé après 1 cm³ d'Hypotan (acétyl- β -métylcholine) injectable, et des tracés après 1 cm³ d'acécoline-papavérine.



GRAPHIQUE a.



GRAPHIQUE b.



GRAPHIQUE c.

L'injection d'acécoline-papavérine ne provoque pas les modifications

Pourtant notre technique était exactement la même. Au début nous conseillions un repos de quelques minutes après l'injection d'acécoline-papavérine. Ne constatant aucun trouble, les malades jugeaient inutiles ces quelques minutes de clinostatisme ; quelques-uns préféraient subir l'injection debout afin de partir immédiatement, nous déclarant qu'aucune sensation désagréable n'était ressentie par la suite.

Nous jugeons utile de soumettre trois graphiques, un enregistré il y a trois ans, les deux autres au courant de nos explorations actuelles. Ces enregistrements permettront de constater la différence de réaction artérielle suivant le produit médicamenteux injecté. Aucune ondulation n'a pu être constatée après l'injection d'acécoline-papavérine, contrairement à cette d'acétyl- β métylcholine, où des phases de vasoconstriction et de vasodilatation immédiate très nettes ont été enregistrées (planche VIII, graphiques *a*, *b* et *c*).

Les réflexes oculo-cardiaques et solaires ne sont pas aussi rigoureusement semblables sur tous les graphiques. Quelques-uns étaient très difficiles à réaliser étant donnée l'indocilité de certains sujets se prêtant fort mal à l'examen.

c) SUR LE RÉFLEXE OCULO-CARDIAQUE.

L'examen du réflexe oculo-cardiaque (R.O.C.) nous montre dans la plupart des graphiques une exagération de l'excitabilité dans le sens sympathique. Cette exagération est mise en évidence par la compression des globes oculaires 25 à 30 minutes après l'injection. Dans les clichés des réflexes oculo-cardiaques que nous rapportons, il y a un ralentissement du pouls après l'injection (planches I, II et IV) et même une modification du réflexe oculo-vasculaire (R.O.V.) après la première cure (planche VI, graphique 3).

d) SUR LE RÉFLEXE SOLAIRE.

L'enregistrement du réflexe solaire révèle que lorsqu'on obtient avant toute injection une réponse sympathique, cette réponse est exagérée après l'injection d'acécoline-papavérine.

La compression abdominale après l'injection provoque une diminution des oscillations dans leur amplitude à partir du moment où commence la compression (planches II et V). Le réflexe solaire de la planche VI ne paraît pas être modifié. Nous le présentons d'ailleurs comme exemple, car dans bien de nos observations aucune modification des réflexes solaires et oculo-cardiaques n'a été constatée, les malades se comportant de la même façon que si aucune injection n'avait été pratiquée.

III. — Sur l'aspect capillaroscopique.

Les examens capillaroscopiques pratiqués sont presque tous sans modification. Ils étaient faits une cinquantaine de minutes à 1 heure après l'injection. Dans 4 à 5 observations, nous avons constaté soit un ralentissement, soit une accélération dans la circulation capillaire, mais ces faits sont si rares que nous ne pouvons que les mentionner, l'aspect paraissant en général identique à celui vu avant l'injection. Nous pouvons conclure, croyons-nous, qu'une heure après l'injection d'acécoline-papavérine il n'y a aucune modification capillaroscopique appréciable.

IV. — Sur l'aspect du fond d'œil.

Nous avons déjà signalé la difficulté matérielle que présentaient les recherches dirigées dans ce sens. Nous ne pouvons malheureusement interpréter les quelques résultats observés. Signalons pourtant qu'aucune modification ne paraissait être mise en évidence ni sur l'aspect du fond d'œil après l'injection, ni sur la circulation et tension de l'artère centrale de la rétine. Ces recherches portèrent sur 5 à 6 observations, car devant les difficultés matérielles nous avons dû, à notre grand regret, abandonner cette étude.

V. — Essais d'interprétation.

Pouvons-nous essayer d'interpréter ces résultats et connaître le mécanisme d'action de ce mélange : acécoline-papavérine ?

On sait que la choline peut être considérée comme une hormone excitant le parasympathique ; elle serait un produit normal de l'organisme humain et on la retrouve dans un grand nombre d'organes ; elle serait normalement transformée dans l'intimité des tissus en acétylcholine qui a une double action non seulement à la périphérie, mais encore sur les centres ; à la fois vago-activante et parasympathicomimétique, jouant de plus le rôle de substance intermédiaire entre les terminaisons du vague et les appareils périphériques.

A la périphérie elle provoque une vasodilatation sur les artères et surtout sur les artérioles, mais nous savons que la chute de la tension ainsi provoquée est bientôt suivie d'une réascension sous l'influence probable d'une sécrétion et d'une libération antagoniste d'adrénaline, peut-être secondaire à une excitation du sinus carotidien.

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, la papavérine cliniquement considérée comme paralysant du sympathique, n'ajoute pas purement et simplement son action à celle de l'acétylcholine. Elle la freine au contraire, ou la retarde, dans tous les cas elle atténue les propriétés excessives de celle-ci en sorte que le mélange des deux substances paraît incapable de provoquer d'incident sérieux et que son action est plus durable que celle de l'acétylcholine isolée. Malgré un renforcement réciproque considérable des deux substances, leur action se fait sans brutalité. De nouveaux travaux sont encore nécessaires pour expliquer le mécanisme intime de ces interactions.

CONCLUSIONS

La thérapeutique des états d'hypertension artérielle est particulièrement délicate. Elle peut être imposée par une poussée hypertensive brusque, commandant par exemple une saignée importante. Dans l'hypertension artérielle chronique, dont les causes malgré les nombreux et importants travaux ne sont pas toujours manifestes, il serait souhaitable de mettre en œuvre un traitement étiologique efficace. Nous devons dans la majorité des cas y adjoindre un traitement symptomatique.

N'oublions pas qu'il peut être imprudent de modifier brutalement la tension artérielle dans un organisme adapté à un certain niveau tensionnel. Eviter un trop brusque déséquilibre est le but auquel de nombreux laboratoires se sont consacrés. Il semble que l'association acécoline-papavérine, que nous avons longuement étudiées, réalise ce vœu.

En effet, les injections d'acécoline-papavérine non douloureuses ont une action qui n'est nullement brutale, qui s'étale dans le temps et se maintient. Elles entraînent une baisse légère mais certaine (2 à 4 cm. de mercure) de la tension maxima, ainsi qu'une baisse de la moyenne et de la minima.

Elles régularisent le rythme cardiaque. Elles agissent sur le réflexe solaire et sur le réflexe oculo-cardiaque, en augmentant très légèrement le caractère sympathicotonique. Elles ne paraissent pas modifier la circulation capillaire.

Elles diminuent considérablement les troubles subjectifs et chez nos malades l'association acécoline-papavérine n'a donné lieu à aucun incident ni accident.

Aussi l'acécoline-papavérine nous apparaît comme une médication de choix dans la thérapeutique des états d'hypertension artérielle.

BIBLIOGRAPHIE

- AKIL MUHTAR et AHMET SAIT. — Sur l'acétylcholine. (*Tedavi Serriyati ve Laboratuvari*, mars 1931, n° 1, p. 42.)
- ALLODI (A.). — L'action de l'acétylcholine sur le chimisme gastrique. (Voir « Sécrétion gastrique ».)
- AUBERTOT (V.). — Hypertension artérielle et crise angineuse. (*Le Concours Médical*, n° 17, 24 avril 1932, p. 1274.)
- BARRIEU (R.). — L'acétylcholine. (*L'Hôpital*, n° 230, janvier 1929, p. 25.)
— De l'association acétylcholine-yohimbine dans l'hypertension. (*Répertoire Médical Pratique*, n° 84, avril 1933.)
- BERNARD. — Thérapeutique de l'hypertension par de nouveaux dérivés de la choline actifs par voie digestive. (*Les Nouv. thérap.*, mars 1931.)
- BERNAL (P.). — Crises hypertensives. (G. Doin, et Cie édit., Paris, 1934.)
- BERNARD (A.). — Les hypertensions paroxystiques. (*Journal des Sciences médicales de Lille*, n° 47, 24 nov. 1935.)
- BESSON (H.). — Le chlorure d'acétylcholine dans l'hypertension artérielle. (*Soc. des Sc. médic. de Clermont-Ferrand*, séance du 24 février 1932.)
- BICKEL (C.) et MOZER (J.). — L'infractus thrombotique du cœur. (*Revue Médicale de la Suisse Romande*, n° 14, 25 déc. 1931, p. 820.)

- BOHNENKAMP. — L'hypertension et son traitement. (*Deutsche Med. Woch.*, an. 63, n° 3, 15 janv. 1937, p. 85.)
- BONNET (P.) et BONAMOUR (G.). — Les signes ophtalmoscopiques de l'hypertension artérielle. Leurs variations au cours de l'évolution de la maladie hypertensive. (*Journ. de Méd. de Lyon*, t. 17, n° 389, 20 mars 1936, pp. 197-209.)
- BOUCOMONT. — A propos de quelques traitements récents de l'hypertension. (*P. M.*, 27 avril 1935, n° 34, p. 48.)
- BOYER (P.). — Sur quelques médicaments nouveaux. (*Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, 10 déc. 1928, p. 851.)
- BRAUN. — Traitement de l'hypertension. (*Wien Klin. Woch.*, an. 48, n° 39, 27 sept. 1935, p. 1188.)
- BUSCH. — Sur un nouveau traitement de l'hypertension. (*Deutsch. Med. Woch.*, an. 62, n° 34, 21 août 1936, p. 1378.)
- CAORSI (L.J.). — La papaverina, su accion hipotensora. (*Ann. Inst. Modelo de Chir. med.*, 17, 166-252, 1936.)
- CARBONEL (J.). — Considérations sur la pathogénie de l'hypertension artérielle permanente. (*Thèse de Marseille*, 1933.)
- CARRIÈRE. — Le traitement de l'hypertension artérielle. (*L'Echo Médical du Nord*, t. I, n° 22, 3 juin 1934, p. 862.)
- CEBALLES (Alfredo D.). — El clorhidrato de acetilcolina en clinica. (*Córdoba Medica*, n° 20, octobre 1928, p. 85.)
- CHABÉ (M.). — Hypertension et acétyl-choline-yohimbine. (*Soc. de Méd. et de Chir. de Bordeaux*, 20 nov. 1934.)
- CHABROI. — Des mécanismes nerveux régulateurs de la pression artérielle (*Thèse Alger*, 1921.)
- CLERC (A.). — Le problème de l'hypertension permanente en clinique (*Bulletin Médical*, 29 juillet 1922.)
- DAINOW (I.). — Notes sur la pharmacodynamie de l'acétylcholine. (*Revue Médicale de la Suisse Romande*, n° 9, 25 juillet 1931, p. 520.)
- DAVID (A.). — Posologie de l'acétylcholine. (*Journal des Sciences Médicales de Lille*, n° 37, 15 sept. 1929, p. 190.)
- DE ALMEIDA PRADO. — De l'emploi de l'acétylcholine en clinique et en thérapeutique. (*Thèse Rio-de-Janeiro*, 1930.)

- DE BUSTAMENTE (A.) et SIRVEN. — Acecolina et eclampsia. (*Revista Medical Cubana*, t. XLVI, n° 2, fév. 1935, p. 124.)
- DE FLORA (G.) et CRACETTA (A.). — L'associazione acetilcolina eserina nella terapia clinica (dans l'hypertension). (*Minerva Med.*, 2, 585-587, 2 déc. 1937.)
- DE SÈZE. — Au sujet de l'emploi de la papavérine dans le traitement des syndromes d'oblitération vasculaire cérébrale. (*Presse Médicale*, n° 86, 1938, p. 1583.)
- DESCREZ et CHEVALIER. — Action de la choline sur la pression artérielle. (*Bull. de l'Acad. des Sc.*, 1908.)
— Action de la choline sur la pression artérielle. (*Acad. des Sc.*, 1902, t. 146, p. 52.)
- DICKER (E.). — Réaction locale des capillaires à l'histamine et à l'acétylcholine au cours des diverses variétés d'hypertension. (*La Presse Méd.*, n° 75, 16 sept. 1936.)
- DONZELOT (E.). — La pathogénie de l'hypertension permanente. (*Le Journal Médical Français*, juillet 1934.)
— L'hypertension artérielle. (Baillière, édit. Paris, 1935.)
- DOUMER (Ed.). — Considérations cliniques et thérapeutiques sur l'angine de poitrine. (*L'Echo Médical du Nord*, n° 41, 10 oct. 1931, p. 481.)
- DOUTHWAITE (A.H., M.D.F.R.C.P.). — The treatment of hyperpiesia. (*British Medical Journal*, n° 3, 592, 9 nov. 1929, p. 844.)
- DRAGANESCU (S.), HORNET (T.) et RUNCAN (V.). — Treatment of hypertension with pacyl (choline derivative). (*Romania Med.*, 9, 202-203 aug. 1-15 1931.)
- DUBOIS POULSEN. — Les rétinites dites « hypertensives ». (*Bull. Soc. Opht. de Paris*, n° 7, 1938.)
- DUFOUR (H.). — Noyaux gris intrahémisphériques. Flexion des doigts dans l'hémiplégie. Considérations sur la névraxite épidémique et son traitement. (*Journal de Médecine de Paris*, 18 déc. 1930, n° 51, p. 1099.)

- DUMAS (A.). — Les trois phases de la maladie hypertensive. (*Journal de Médecine de Lyon*, 20 sept. 1931.)
- La maladie hypertensive. (*Presse Médicale*, 28 janv. 1933.)
- L'hypertension artérielle. (*Le Nouveau Traité de Médecine*, t. III, fasc. X, p. 240 et suiv. Masson, édit., Paris, 1933.) — On trouve dans cet ouvrage une riche bibliographie.
- DUMAS (A.), GARDÈRE et BADINAT. — Les albumines du sérum dans l'hypertension et l'hypotension artérielle. (*Presse Médicale*, 13 sept. 1930.)
- DUPRÉ (R.). — Remarques sur la posologie de l'acétylcholine. (*Le Bull. Médical de Québec*, n° 8, août 1929, p. 308.)
- FARNETI (Pietro). — L'acetilcolina nella diagnosi degli stati ipertensivi. (*Bull. delle Scienze Mediche*, n° 2, mars-avril 1930, p. 93.)
- GABRIEL. — Traitement de l'hypertension et de la migraine par le « Pacyl » dérivé de la choline. (*Wien Med. Woch.*, an. 86, n° 19, 9 mai 1936, p. 529.)
- GALLAVARDIN. — L'hypertension en clinique (Masson, édit., 1920.)
- GALLERANI. — Mécanisme de l'action de la choline sur la pression sanguine. (*Soc. Eustacchiana di Camerino*, 9 déc. 1912.)
- GALLI (W.). — L'acétylcholine. (*Gazetta degli Ospedali e delle Cliniche*, 22 février 1931, p. 225.)
- GAUTRELET. — La choline : son rôle hypotenseur dans l'organisme. (*Journal de Physiol. et de Path. générale*, 15 mars 1909.)
- Du rôle hypotenseur de la choline dans l'organisme. (*Acad. des Sciences*, avril 1909.)
- GINO-GIAUNI. — L'acétylcholine. Indications variées dans quelques syndromes angiospastiques. (*Cuore e Circolazione*, nov. 1930, n° 11, p. 512.)
- GIROUX (R.) et GOMEZ (D.M.). — Les spasmes dans les affections cardiaques vasculaires. (*La Presse Thermale et Climatique*, 1^{er} janv. 1932, p. 14.)
- * GLASERMANN. — Sur les causes de la différence de pression sanguine entre les membres supérieurs et inférieurs. (*Wiener Klinische Woch.* XLV, n° 33, 12 août 1932, p. 1009.)
- GLEYS. — Traité élémentaire de physiologie, t. I, p. 360.

- GRAVIER. — Syndrome vasculaire avec vaso-dilatation du pied gauche. Angio-névralgie sympathique. (*Journal de Médecine de Lyon*, 20 sept. 1932, n° 305.)
- HALBRON. — Traitements récents de l'hypertension artérielle. (*Le Concours Médical*, n° 22, 31 mai 1936, p. 1684.)
- HEYMANS (C.) et BOUCKAERT (J.J.). — Influence hypotensive de l'ergotamine et de l'acétylcholine sur la pression artérielle du chien en hypertension chronique expérimentale. Inversion par l'ergotamine des effets vasomoteurs du CO². (*C. R. Soc. de Biol.*, t. CXII, n° 7, p. 717, 1933.)
- HYMAN (A.S.) et AARON S. PARSONNET. — Traitement de la thrombose coronaire aiguë. (*Journal of the Medical Society of New Jersey*, 1931.)
- JUNG (L.) et COLLET (P.). — Tension artérielle et leucocytes du sang ; action de l'acétylcholine. (*C. R. Soc. de Biol.*, 103, 18 janv. 1930, pp. 79-81.)
- Tension artérielle et taux leucocytaire du sang. Action de l'acétylcholine chez le chien dératé. (*C. R. Soc. de Biol.*, 104, 13 juin 1930, pp. 581-582.)
- JURKOWSKI (Jerzy). — Choline et son emploi dans la médecine pratique. (*Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, t. VIII.) n° 3, p. 503.
- JUSTIN-BESANÇON (L.). — Recherches physiologiques sur l'acétylcholine. (*Thèse de doctorat ès Sciences*, Paris, 1929.)
- KREIS. — Emploi thérapeutique d'une préparation à base de choline dans l'hypertension. (*Wiener Med. Woch.*, n° 9, 27 février 1932, p. 288.)
- LABBÉ (M.). — L'hypertension artérielle. (*La Science Méd. Pratique*, n° 3, 1^{er} février 1930.)
- LAEMMER (M.). — Hypertension endocrinosympathique et leur traitement. (*Soc. de Thérap. de Paris*, 1934.)
- LAMORIL. — L'hypertension artérielle paroxystique. (*Thèse de Lille*, 1930.)
- LAUBRY et DOUMER. — Pathogénie de l'hypertension artérielle. (*Presse Médicale*, 30 juin 1926.)

- LEIVI (M.). — Contribution à l'étude de l'action de l'acétylcholine dans l'hypertension artérielle essentielle. (*Thèse de doctorat en Médecine et Chirurgie, Faculté de Médecine de Jassi, 1930.*)
- LEURET. — Un symptôme accessoire nouveau dans les syndromes basedowiens. (*Revue Franç. d'Endocrinologie, avril 1930, n° 2, p. 146.*)
- LEVENT (R.). — L'acétylcholine. (*Gazette des Hôpitaux, n° 53, 3 juillet 1929, p. 967, et n° 55, 10 juillet 1929, p. 1004.*)
- LEWY (F.H.). — Der Einfluss eines peroral verabreichten cholin-derivats (Pacyl) auf der hollen Blutdruck und die Adynamie der Verdauungsdrusen. (*Ztschr f. Klin. Med., 1928, 107, pp. 72-93.*)
- LIAN (C.). — A propos de la pathogénie et du traitement de l'hypertension artérielle permanente dite simple, solitaire ou diathésique. (*La Vie Médicale, n° 1, 10 janv. 1932, p. 19.*)
— A propos du traitement de l'hypertension artérielle permanente. (*L'Hôpital, n° 332, avril 1933, p. 259.*)
- LIAN et ABAZA. — Le rôle du spasme vasculaire dans l'angine de poitrine. (*Le Progrès Médical, n° 20, 18 mai 1935, p. 838.*)
- LIAN (G.), BLONDEL (A.) et BARRIEU (R.). — Acquisitions pratiques dans la pathologie cardio-vasculaire en 1929. (*Revue Médicale Française, n° 6, juin 1931, p. 618.*)
- LIAN et STOICESCO. — L'état du système nerveux végétatif dans l'hypotension et l'hypertension artérielle permanente. (*Presse Médicale, 9 octobre 1929.*)
- LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et PATEL (J.). — Action de l'adrénaline et de l'acétylcholine sur la pression rachidienne. (*C. R. Soc. de Biol., 102, 13 déc. 1929, pp. 810-811.*)
- MARKOVITS. — L'effet de la choline sur la pression veineuse. (*Orvosi Hetilap., 30 mars 1935.*)
- MAURIAC (P.) et BROUSTET (P.). — La pathogénie de l'angine de poitrine. Les principes et les indications de son traitement chirurgical. (*Paris Médical, n° 46, 14 nov. 1931, p. 401.*)
- MEAKINS (J.) et SCRIVER (W. DE M.). — Treatment of arterial hypertension (ergotamine, acetylcholine, sodium-thiocyanate). (*Canad. M. A. J., 25, sept. 1931, pp. 285-288.*)

- MOLINARI (C.). — L'acétylcholine en thérapeutique. (*Revista Italiana Terapia*, n° 4, 30 avril 1928, p. 146.)
- MOUGEOT (A.). — Triple mécanisme (nerveux, humoral, chimico-sanguin) du tonus vasculaire et la pathogénie de l'hypertension (*Le Concours Médical*, n° 17, 26 avril 1931, p. 1326.)
- Les spasmes vasculaires. (*La Presse Thermale et Climatique*, 1^{re} janvier 1932, p. 21.)
- MOULINIER (R.). — Traitement de l'angine de poitrine. (*Journal de Médecine de Paris*, n° 21, 26 mai 1932, p. 421.)
- MINUCCI DEL ROSSO (L.). — Contributo clinico alla conoscenza degli effetti ipotensivi dell' acetilcholina negli stati ipertensivi. (*Osp. Maggiore*, 19, aug. 1931, pp. 473-476.)
- MUHLBACHER. — Traitement des maux de tête dans l'hypertension. (*Munch. Med. Woch.*, t. 82, n° 13, 28 mars 1935, p. 512.)
- NICOLEAU CIANCIO. — O remedio da hipertensao arterial. (*Journal do Brasil*, n° 97, 23 avril 1931, p. 6.)
- NONNENBRUCH. — Problème de la thérapie de l'hypertension. (*Deut. Med. Woch.*, an. 63, n° 3, 15 janv. 1938, p. 89.)
- PAGE. — Acétyl- β -méthylcholine (mecholin), observation concernant son action sur la pression sanguine, la température cutanée et le cœur, d'après l'électrocardiogramme de sujets hypertendus. (*Am. J. of Med. Soc.*, n° 1, 1935.)
- PAILLARD (O.). — L'avenir des hypertendus. (*Le Progrès Médical*, t. 42, n° 7, 16 février 1935, pp. 265-269.)
- PAL. — Sur les directives du traitement de l'hypertension. (*Wien. Med. Woch.*, an 58, n° 40, 28 sept. 1935, p. 1078.)
- PELLISSIER. — L'hypertension artérielle solitaire. (*Thèse de Paris*, Masson, édit., 1934.)
- PERRIN (M.) et RICHARD (G.). — L'hypertension artérielle. (*Les Actualités médicales*, 1930, p. 106. Baillière, édit.)
- PIC (A.), RAVAUULT (P.) et TIERS (H.). — A propos de l'hypertension. (*Journées Médicales d'Evian*, sept. 1929.)
- PREGER. — Données thérapeutiques dans l'angine de poitrine, l'hypertension et l'artériosclérose. (*Deut. med. Woch.*, an. 61, n° 27, 5 juillet 1935, p. 1083.)

- RABASSE. — Le traitement d'entretien de l'hypertension artérielle. (*Le Concours Médical*, n° 10, 10 mars 1935.)
- RACINE. — A propos des traitements récents de l'hypertension artérielle. (*Le Journal des Praticiens*, an. 49, n° 46, 17 nov. 1935, p. 753.)
- RIHL. — Influence de l'injection « dermarodyl » (préparation de choline) sur l'hypertension artérielle. (*Med. Klin.*, n° 31, 5 août 1938, p. 1034.)
- RISAK. — Traitement de l'hypertension. (*Wien. Klin. Woch.*, an. 49, n° 11, 13 mars 1936, p. 340.)
- ROCH (M.). — Les traitements de l'hypertension artérielle. (Masson et Cie, édit., Paris, 1934.)
- ROMEUF. — Des origines de l'hypertension artérielle. Son traitement. (*L'Avenir Médical*, mars 1935.)
- SANTENOISE. — Action de la vagotonine sur le système nerveux végétatif parasympathique et sympathique chez l'homme. (*C. R. Soc. Biol.*, 24 mai 1932, t. CX, p. 617.)
- SANTENOISE, FRANCK et MERCKLEN (L.). — Vagotonine et efficacité de l'acétylcholine. (*Société de Biologie*, 9 déc. 1933.)
- SCHIEF-WERTHEIMER (Mme) et DESOILLE (H.). — Spasmes des artères rétiniennes traités par l'acéthylcoline chez une hypertendue. (*Le Progrès Médical*, n° 3, 18 janvier 1930, p. 102.)
- SIVO et EGEDI. — Nouvelle modification du traitement de l'hypertension. (*Orvosi Hetilap*, t. 80, n° 28, 12 juillet 1936, p. 659.)
- SOLER (Frank) et CARULLA (Juan). — Breve nota experimental y terapeutica sobre la acetilcolina. (*La Prensa Medica Argentina*, n° 18, 30 nov. 1928, p. 766.)
- SOTO (M.). — Revue sur l'action pharmacologique et thérapeutique de quelques modificateurs de la pression artérielle. (*La Clinica*, Santiago de Chili, n° 161-162, 15 fév. et 1^{er} mars 1931.)
- STEJSKA (K.). — Zur Wirkung von cholinpreparaten bei hypertoniem. (*Med. Klin.* 27, march 13 1931, pp. 398-399.)
- TEISSIER et MOREL. — Résultats de la recherche de la choline dans le sang des sujets hypertendus. (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, nov. 1919, p. 350.)

- TIFFENEAU. — La pharmacologie en 1928. (*Paris Médical*, n° 24, 16 juin 1928, p. 548.)
- TOURNADE (A.), et SARROUY (Ch.). — L'acétylcholine provoque-t-elle l'hypotension artérielle par une « attaque » centrale en même temps que périphérique du système vaso-moteur ? (*Soc. de Biol.*, séance du 9 mai 1936, in *C. R.*, n° 17, t. CXXII, 1936.)
- TOURNADE (A.), SARROUY (Ch.) et RAYNAUD (R.). — Effets hypertenseurs provoqués par l'injection intraveineuse chez le chien de vieilles solutions d'acétylcholine. (*Soc. de Méd. d'Alger*, fév. 1937, in *L'Algérie méd.*, n° III, mars 1937.
- Effet hypertenseur des solutions vieilles d'acétylcholine. (*Soc. de Méd. d'Alger*, 22 janv. 1937.
- TRÉMOLIÈRES (F.), LHERMITTE (J.) et VÉRAN (P.). — Hypertension paroxystique d'origine nerveuse. (*Revue de Médecine*, 8 oct. 1930, p. 657.)
- VILLA (Luigi). — L'acetilcolina nell uso clinico. (*Il Policlinico*, n° 8, 1^{er} décembre 1929, p. 636.)
- VILLARET (Maurice). — Application terapeutica y diagnostica de la acetilcolina en la enfermedad de Raynaud y otros sindromes vasculares. (*El Dia Medico*, n° 36, 8 avril 1929, p. 381.)
- L'emploi de l'acétylcholine en clinique et en thérapeutique. (*Le Monde Médical*, n° 746, 15 avril 1929, p. 449 ; *Brasil Medico*, n° 31-34, août 1929 ; *La Clinica*, n° 130-131, 1^{er} et 15 nov. 1929.)
- L'emploi de l'acétylcholine en clinique et en thérapeutique. (*Leçons du Dimanche, Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*, 1930, p. 117. Baillière, édit.)
- Les hypertensions artérielles paroxystiques. (*La Presse Médicale*, n° 22, 18 mars 1931, p. 393.)
- Etude critique sur l'emploi des éthers sels de la choline en clinique. (*La Presse Médicale*, n° 33, 25 avril 1931, p. 601.)
- Circulations régionales localisées et asinergies vasculaires. (*Journal des Praticiens*, n° 23, 4 juin 1932, p. 369.)
- VILLARET (M.), BARIÉTY (M.) et JUSTIN-BESANÇON (J.). — Action acétylcholine of arterial pressure (experimental study occasioned

- by tumor surrounding right pneumogastric nerve. (*Bull. Mem. Soc. med. d Hôp. de Paris*, 30 juillet 1926, 50, pp. 1365-1370.)
- Pneumogastrique et crises hypertensives. (*Journal Médical Français*, n° 2, fév. 1927, p. 53.)
- VILLARET (M.) et JUSTIN-BESANÇON (L.). — L'acétylcholine. Ses propriétés pharmacodynamiques et physiologiques. (*Paris Médical*, n° 26, 30 juin 1928, p. 589.)
- Recherches expérimentales et cliniques sur l'acétylcholine. (*Bull. de l'Acad. de Médecine*, n° 16, 17 avril 1928, p. 439.)
- Effets thérapeutiques de l'acétylcholine. (*La Presse Médicale*, n° 38, 12 mai 1928, p. 593.)
- Sur certains points de physiologie pathologique concernant les affections vasculaires périphériques. (*La Presse Médicale*, n° 43, 30 mai 1928, p. 673.)
- La acetylcholine : sus propiedades terapeuticas. (*Mundo Medico*, 25 janvier 1929, n° 88, p. 73.)
- Remarques sur la posologie de l'acétylcholine. (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, n° 14, 6 mai 1929, p. 525.)
- The therapeutic application of acetylcholine. (*The Lancet*, 9 mars 1929, p. 493.)
- The therapeutic use of acetylcholine. (*Medical Journal and Record (New-York)*, n° 21, juillet 1930.)
- Consideraciones acerca de la posologia acetilcolina. (*Mundo Medico*, n° 99, 10 juillet 1929, p. 12.)
- VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.) et CACHERA (R.). — Les dissociations tensionnelles régionales. (*Revue Médicale Française*, n° 4, avril 1932, p. 333.)
- WAREMBOURG, LINQUETTE et RAVAUT. — Le spasme artériolaire dans l'insuffisance cardiaque. Ses conséquences thérapeutiques. (*Presse Médicale*, n° 96, 1938, p. 1761 ; *Echo Médical du Nord*, t. 9, n° 18, 1938, p. 478.)
- WOLLHEIM (E.). — Une nouvelle substance hypotensive propre à l'organisme ; son rôle dans l'hypertension artérielle. (*Acta Medica Scandinavica*, t. 91, n° s. 1-2, janv. 1937, p. 1-33.)
- WORMS (Robert). — Sur le traitement des accidents nerveux de l'hypertension artérielle. (*La Pratique Médicale Française*, févr. 1932, p. 134.)

TABLE DES MATIÈRES

Avant-Propos	9
Introduction	13

CHAPITRE PREMIER

Etude sommaire, chimique, physiologique et pharmacodynamique de l'acétylcholine, de la papavérine et de leur association.	17
---	----

I. — *Acétylcholine.*

a) Etude chimique	17
b) Etude physiologique	18
c) Etude pharmacodynamique	19

II. — *Papavérine.*

a) Etude chimique	20
b) Etude physiologique	21
c) Etude pharmacodynamique	21

III. — <i>Association acétylcholine-papavérine</i>	22
--	----

CHAPITRE II

Technique de nos examens et mode d'emploi des substances utilisées	25
I. — Conditions générales	25
II. — Examens préalables	25
III. — Mode d'emploi	27

CHAPITRE III

Observations et leurs résumés	29
-------------------------------------	----

CHAPITRE IV

Synthèse des résultats obtenus	49
I. — <i>Sur les phénomènes subjectifs</i>	49
II. — <i>Sur la tension artérielle proprement dite et l'allure des graphiques</i>	50
a) Tension artérielle	50
b) Comparaison avec les résultats obtenus en 1936 lors d'une expérimentation avec l'acétyl- β -méthylcholine.	51
c) Sur le réflexe oculo-cardiaque	53
d) Sur le réflexe solaire	53
III. — <i>Sur l'aspect capillaroscopique</i>	54
IV. — <i>Sur l'aspect du fond d'œil</i>	54
V. — <i>Essai d'interprétation</i>	55
Conclusions	57
Bibliographie	59

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses, que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la Thèse ayant pour
titre :

*L'Action chez les hypertendus
d'un composé mixte de chlorure d'a-
cétylecholine et de phényl-glycolate de
papavérine.*

par Mlle Debora GOUROVITCH.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 28 mars 1939.

Le Professeur,

EUZIÈRE.

Vu :

Montpellier, le 28 mars 1939.

Le Doyen :

EUZIÈRE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 28 mars 1939.

Pour le Recteur, le Doyen Délégué :

EUZIÈRE.

